Aus dem Hyg. Institut der Universität Berlin
Dir. Prof. Dr. H. Zeiss (Abteilung Prof. Dr. K. Pesch)

Voraussetzungen, Grenzen und Methodik der Phagenbehandlung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin

vorgelegt von

FRITZ E. RÄNTSCH

aus Berlin

Tag der Promotion: 11. 9. 1940

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 224

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz

Referent: Prof. Dr. Zeiss

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem Großvater

Herrn Oberregierungs- und Obermedizinalrat

Dr. M. E. Schwabe

zum Gedächtnis

Inhaltsangabe

I. Die therapeutische Wirkungsmöglichkeit des bakteriophagen Filtrates.
   a) Die Wirkung des Bakteriophagen.
   b) Die Wirkung anderer von den Bakterien sich herleitender Stoffe.
   c) Die Wirkung von Nährbodenbestandteilen.

II. Therapeutische Anwendung und Wirkungsmechanismus des Bakteriophagen bei Infektionskrankheiten.
   a) Bakterienruhr.
   b) Cholera.
   c) Typhus und Paratyphus.
   d) Pest.
   e) Coliinfektionen.
   f) Staphylokokeninfektionen.

III. Zusammenfassung.

Einleitung.

Nach den grundlegenden Versuchen d'Herelles, der zeigen konnte, daß sich aus dem Darminhalt von Ruhrrekonvalenszenten ein Agens gewinnen läßt, das in der Lage ist, Ruhrbakterien aufzulösen, hat sich eine große Zahl anderer Forscher mit diesem Vorgang der Bakterienauflösung befaßt, der heute auch für zahlreiche andere Infektionserreger seine Gültigkeit gezeigt und als d'Herellsches Phänomen in das Schrifttum Eingang gefunden hat. Im Laufe der letzten 20 Jahre sind soviel Einzelheiten über diesen Vorgang zusammengetragen worden, daß es schwer fällt, eine Uebersicht über das ungeheuer umfangreiche Schrifttum zu erhalten. Befaßte man sich zu Beginn der Phagenforschung vor allem mit der theoretischen Seite des Problems, wobei die Untersuchungen über das Wesen des entdeckten Agens sowie der Vorgang der Bakteriolyse im Mittelpunkt des Interesses standen, so hat in jüngerer Zeit die praktische Anwendung des Phagen in der Therapie und alle damit zusammenhängenden Fragen immer mehr Raum gewonnen, so daß schon eine Fülle klinischer Ergebnisse vorliegen, die als Grundlage für seine Anwendung in der Behandlung verschiedener Infektionskrankheiten dienen können.

Der bisher noch unentschiedene wissenschaftliche Streit über das Wesen des Bakteriophagen berührt in keiner Weise seine praktische Anwendungsmöglichkeit in der Medizin. d'Herelle steht noch heute trotz zahlreicher Gegenargumente auf dem Standpunkt, daß das von ihm entdeckte bakterienauflösende Agens — über die Entdeckung steht er in einem Prioritätsstreit mit dem Engländer Twort — belebter Natur sei, was er mit dem Namen „protobios bacteriophagus" zum Ausdruck brachte. Während diese Charakterisierung des lytischen Prinzips als ein belebtes Wesen sui generis von einer ansehnlichen Gruppe namhafter Forscher unterstützt wurde, steht auf der anderen Seite die gleich gut fundierte Auffassung, die in dem Phagen ein Produkt der Bakterienzelle sieht, wobei die einen wieder ein Ferment oder Enzym, die anderen aber einen Bakteriensplitter oder andere Bestandteile der Erreger-

zelle meinen. Alle diese Fragen sind zur Zeit noch völlig unentschieden, und die zahlreichen Einzelbeobachtungen vermochten bisher jeder möglichen Theorie Beweismaterial zu liefern. Ohne damit eine feste Ansicht über das Wesen des lytischen Prinzips dokumentieren zu wollen, ist es üblich geworden, dieses mit dem historisch begründeten Namen Bakteriophage zu bezeichnen.

Für die Frage der Verwendbarkeit des Bakteriophagen in der Therapie sind diese ungelösten Fragen aber ziemlich unerheblich. Größeres Interesse erfordert die Feststellung, daß dem phagenhaltigen Filtrat über den in vitro vor allem untersuchten Vorgang der Lyse hinaus noch Fähigkeiten zukommen, die seine therapeutische Wirkungsmöglichkeit nicht mehr allein unter dem Gesichtspunkt der in vivo oftmals doch recht zweifelhaften Bakteriolyse erscheinen lassen. Solche andersartigen Wirkungen des Filtrats gehen zum Teil vom Bakteriophagen selbst, zum Teil aber auch von verschiedenen Beimengungen aus, über deren therapeutischen Wert aber noch nicht in allen Teilen völlige Klarheit herrscht.

Die therapeutische Wirkungsmöglichkeit des bakteriophagen Filtrates.

Die am meisten studierte Erscheinung der Phagenwirkung, die auch seine Verwendung in der Therapie anregte, ist die der Bakterienauflösung. Sie läßt sich entweder durch die Aufhellung einer Bouillonkultur oder durch das Erscheinen charakteristischer Löcher, der „tâches vièrges", im Bakterienrasen der Kulturplatte demonstrieren. Zur Auslösung des Phänomens eignen sich am besten junge Kulturen, denn nur bei Anwesenheit vermehrungsfähiger Bakterien findet auch eine Phagenvermehrung statt. Bei abgetöteten Bakterien tritt eine Phagenwirkung nicht auf und ebenso läßt sich der Bakteriophage auch in einem bakterienfreien Medium nicht zur Vermehrung bringen.

Auf jungen Kulturen läßt der Phage sich unbegrenzt fortzüchten, indem eine geringe Filtrat- oder Flüssigkeitsmenge einer phagenhaltigen Kultur auf eine andere wachsende Kultur empfänglicher Keime übertragen wird. Gegen Desinfizientien sind alle Phagen außerordentlich empfindlich und auch gegenüber Hitzeeinwirkungen und verschiedenen Chemikalien zeigen sie kaum eine größere Widerstandsfähigkeit als die meisten Bakterien.

Den meisten Phagen ist eine starke Spezifität für Art und Stamm der lysierbaren Erreger eigen, doch vermögen einige

auch verwandte oder gar fremde Bakterienarten zu beeinflussen. Letztere Erscheinung läßt sich zum Teil vielleicht auch dadurch erklären, daß die meisten verwendeten Phagen nicht rein sind, sondern Gemische verschiedener Arten und Stämme darstellen. Ein auf verschiedene Bakterienarten oder -stämme wirksamer Phage wird als polyvalent bezeichnet. Es ist durchaus möglich, die lytische Fähigkeit eines Phagen gegenüber bestimmten Bakterien durch sogenannte Kulturpassagen zu erhöhen, indem der Phage in Gegenwart des angreifbaren Bakteriums serienweise fortgezüchtet wird. Zu gleicher Zeit, in der die Virulenz eines Phagen gegen einen Bakterienstamm zunimmt, kann sich aber seine Wirkung gegen andere bisher stark lysierte Stämme verringern. Allgemein gültige Gesetzmäßigkeiten lassen sich hier aber keineswegs erkennen.

Die Virulenz eines Phagen gegenüber einem Erreger kann auf verschiedene Arten bestimmt werden. Die einfachste und gebräuchlichste ist die durch Verdünnungsversuche, aber ebensogut kann auch die Zeit bis zur Erzielung einer Kulturaufstellung oder die Lochzahl auf der Platte als Maßstab herangezogen werden. Bestimmend für die Wirksamkeit eines Phagen ist keinesfalls allein die Größe der angewandten Dosis, sondern vor allem die Virulenz gegenüber dem Erreger, doch ist eine gewisse Mindestkonzentration des Phagen für den Wirkungseintritt notwendig.

Die Auflösung des Bakteriums ist jedoch nicht die einzige und nicht einmal die häufigste Erscheinung der Bakteriophagenwirkung. Es kommt vielfach nicht zu einer völligen Auflösung des Bakteriums, sondern nur zu einer mehr oder weniger starken Veränderung der Erregerzelle, so daß unter seiner Wirkung ein neuer Keim zu entstehen scheint. H o d e r (1932) hat in seiner Monographie: „Bakterienveränderung durch Bakterienphagenwirkung" diese Vorgänge ausführlich dargestellt.

Eine der auffälligsten Veränderungen, die nach Bakteriophageneinwirkung auf empfindliche Bakterien beobachtet und von vielen Seiten als gewichtiger Einwand gegen die therapeutische Anwendbarkeit der Phagen angeführt wurde, ist das Entstehen von Mutanten, die sich gegenüber dem verwendeten Phagen resistent verhalten. In dem phagenhaltigen Milieu wachsen diese sog. Sekundärkulturen, ohne vom Lysin gehemmt zu werden; allerdings manchmal in einer sehr viel geringeren Konzentration als der Ausgangsstamm. Neben dieser Form der erworbenen Festigkeit, die sich im übrigen durch

keine weiteren Veränderungen des Erregers zu dokumentieren braucht, beobachtet man vor allem beim Bact. coli häufig eine unspezifische Phagenfestigkeit, die der Keim durch Bildung eines Schutzkolloides erlangt. Diese Keime sind an sich noch lysogen, aber der Schleimmantel verhindert eine Phagenwirkung. Solche Formen schlagen leicht wieder in die Ausgangsform zurück, können also ihre Lysosensibilität wiedererlangen.

Das Resistentwerden eines Keimes wird offenbar durch die Verwendung eines nicht maximal virulenten oder eines zu wenig konzentrierten Phagen begünstigt, doch läßt sich das Resistentwerden im einzelnen Falle selten auf eine bestimmte Ursache zurückführen. Es ist übrigens durchaus möglich, daß ein gegen einen bestimmten Phagen resistent gewordenes Bakterium seine Empfindlichkeit gegen einen anderen Phagen behält und beispielsweise bei Festigung auch gegen diesen Phagen eine Lysosensibilität gegenüber einem bisher unwirksamen Phagen gewinnt. Für den therapeutischen Gebrauch des Phagen ergibt sich hieraus die Forderung, möglichst polyvalente Mischphagen mit einer großen Wirkungsbreite und hoher Virulenz zu benutzen. Denn wie in vitro, so ergibt sich vielleicht in noch größerem Maße unter den Verhältnissen im Organismus die Möglichkeit des Entstehens phagenfester Erreger. Auf der anderen Seite wurden weitgehende Veränderungen in den Eigenschaften der phagenresistenten Bakterien beobachtet und es ist noch keinesfalls entschieden, wieweit auch die krankheitserregenden Eigenschaften dieser festen Keime eine Veränderung erfahren haben. Ursprünglich hatte man angenommen, daß den resistenten Sekundärkulturen auch eine höhere Virulenz zukomme. Diese Meinung wurde anfangs auch von d'Herelle vertreten, später jedoch auf Grund andersartiger Beobachtungen fallen gelassen.

So konnten Bronfenbrenner, Muckenfuß und Korb (1926) nachweisen, daß die resistenten Keime des Bact. pestis caviae für Mäuse bei Schlundsondenfütterung und intraperitonealer Injektion nicht mehr pathogen waren, während sie umgekehrt bei Wiedererlangung ihrer Empfindlichkeit auch ihre ursprüngliche Virulenz zeigten. Desgleichen glaubte Dimtza (1927) annehmen zu können, daß unter dem Einfluß von Phagen entstandene Schleimkulturen des Bact. coli in diesem Zustand für den Organismus weniger aggressiv sind, was sich bei zwei Fällen von schwerer Pyelitis nachweisen ließ. Albee und Patterson (1930) beobachteten günstige

Behandlungserfolge mit Colibakteriophagen, obwohl der zunächst empfindliche Colistamm unter der Wirkung des in die Blase eingebrachten Phagen resistent wurde, was ebenfalls mit einem Virulenzverlust des festen Stammes gegenüber dem empfindlichen erklärt wurde. Andere Autoren äußern sich in einem ähnlichen Sinne, aber diese Fragen sind noch keineswegs entschieden. So berichten Muckenfuß und Korb (1928), daß lysosensible und phagenresistente Shiga-Kruse-Bakterien sich in bezug auf die Toxinbildung nicht unterscheiden. Weitere Untersuchungen müssen hier Klärung bringen.

Unwidersprochen ist aber die Feststellung, daß die Bakterien unter der Phagenwirkung soweit verändert werden, daß sie der Phagozytose leichter anheimfallen, worauf zuerst von d'Herelle (1922) und Eliava hingewiesen wurde. Später wurden diese Beobachtungen von anderer Seite bestätigt. So gab Smith (1928) an, daß lysosensible lebende Bakterien für die Phagozytose zugänglicher werden, wenn man sie der Einwirkung eines homologen Bakteriophagen aussetzt. Diese Wirkung ist nicht nur von der Zeitdauer des Kontaktes, sondern auch von der Aktivität des verwendeten Phagen abhängig. Verwendet man tote Bakterien, so treten die genannten Wirkungen nicht ein, desgleichen soll der Effekt bei resistenten Organismen ausbleiben, gleichgültig, ob es sich um eine natürliche oder erworbene Resistenz handelt.

Gerards (1929) verwandte bei gleichen Untersuchungen einen virulenten Shiga-Kruse-Dysenteriestamm und einen Staphylokokkenstamm. Er fand sowohl in vitro wie in vivo einen bedeutenden und spezifischen Einfluß des Bakteriophagen auf die phagozytierende Kraft der Leukozyten. Auch das Serum der mit Phagen injizierten Versuchstiere übte einen erkennbaren Einfluß auf die Phagozytose normaler Leukozyten aus. Zu gleichen Ergebnissen kam Kagan (1938), der sich eines Coli- und Staphylokokkenphagen und der dazugehörigen homologen Erreger bediente. Beide Bakterienarten werden unter dem Einfluß von Bakteriophagen in vitro stärker phagozytierbar, doch soll dieses Phänomen nicht bei allen Stämmen in gleichem Grade auftreten. Bei manchen Kulturen kann es ganz fehlen.

Mac Neal, Mc Rae und Colmers (1938) geben an, daß der opsonische Effekt des Bakteriophagen auch bei Anwesenheit von Blutserum im Reagensglas ausgeübt wird; auch läßt er sich im Blute lebender Tiere in der ersten Stunde p. i.

des Phagen zeigen. Sie halten diesen Effekt für einen der wichtigsten sofortigen günstigen Einflüsse des Bakteriophagen nach seiner Einverleibung in den infizierten Organismus.

Hoder (1934) konnte zeigen, daß die unter dem Einfluß des Bakteriophagen entstandenen Varianten und Mutanten der ursprünglichen Erreger der Phagozytose zum Teil zugänglicher sind, als die unveränderten Infektionskeime. Bei Reagensglasversuchen ergab sich, daß Staphylokokken-, Ruhr-, Typhus- und Colierreger unter dem Einfluß spezifischer Bakteriophagen sekundäre Kulturen entstehen lassen, die bakteriophagenfest oder normal empfindlich sind, häufig aber im opsonischen Versuch einen gegenüber den Ausgangskulturen um mehr als den dreifachen Wert erhöhten opsonischen Index aufweisen, wobei sich im allgemeinen ein Parallelgehen zwischen erworbener Bakteriophagenfestigkeit und erhöhter phagozytischer Zahl zeigte. Hierin, und nicht allein in der Auflösung der Keime, sieht Hoder (1935) auch die eigentliche therapeutische Wirksamkeit des Bakteriophagen, die es den Abwehrkräften des Körpers ermöglicht, die pathogenen Erreger leichter zu vernichten.

Neben diesen eben beschriebenen Wirkungsmöglichkeiten des Bakteriophagen, von denen ganz nach Lage des Falles, wie nachher noch erörtert werden soll, die eine oder andere im Vordergrund steht, können noch andere Substanzen des phagenhaltigen Präparates therapeutisch wirksam werden, die neben dem Phagen fast stets im Filtrat enthalten sind. Diese Beimengungen entstehen im Laufe der Phagenherstellung, die praktisch so erfolgt, daß Bakterienbouillonkulturen durch Bakteriophagen gelöst und dann filtriert werden bzw. sie sind schon von vornherein in den Ausgangsmaterialien enthalten. Die größte Aufmerksamkeit erfordern, bei der Frage nach der therapeutischen Wirkungsmöglichkeit der Filtrate, neben dem Bakteriophagen und den unspezifischen Nährbodenbestandteilen, die gelösten Bakterien, die das Filter passieren und mit im Filtrat enthalten sind.

Bei der Bakteriolyse erfährt das Bakterienprotein eine weitgehende Veränderung, deren Grad und Wesen jedoch noch nicht ausreichend erforscht ist. Bei mikroskopischer Betrachtung verschwindet die lysierte Bakterienzelle völlig, ohne einen Rückstand erkennen zu lassen, aber man konnte nachweisen, daß solche Lysate noch in der Lage sind, Antikörper hervorzurufen, wie sie bei Einverleibung der unveränderten Erreger aufzutreten pflegen. Flu (1929) stellte bei lysierten Pestbakterien fest, daß sie ihre antigenen Eigenschaften völlig bei-

behielten, ihre reaktionserregenden Eigenschaften aber nahezu völlig verloren hatten. Andere Forscher geben an, daß eine Impfung mit einer Vaccine aus lysierten Erregern eine schnellere aktive Immunisierung zur Folge hat, als wenn die Vaccination mit gewöhnlichen Kulturen erfolgt. Jedenfalls besteht darüber kein Zweifel mehr, daß bei parenteraler Einverleibung des bakteriophagen Filtrats neben einer Phagenwirkung auch ein gleichzeitiger vaccinotherapeutischer Effekt zustande kommt. Aber nicht nur bei der Injektion, sondern auch beim Auflegen phagengetränkter Kompressen auf eine Wunde oder einen hyperämischen Hautbezirk ließe sich an eine Resorption von Bestandteilen des Filtrates denken. Von einer etwaigen Vaccinewirkung kann natürlich nicht bei einem baldigen Wirkungseintritt, sondern erst einige Tage nach Einverleibung des Filtrates gesprochen werden.

Zu den möglicherweise im Filtrat enthaltenen Substanzen, die sich von den Bakterien herleiten, ist auch ein hypothetisches Agens zu rechnen, das imstande sein soll, den Organismus ohne Mitbeteiligung von Antikörpern zu immunisieren, und das von Besredka als Antivirus bezeichnet wird. Das Antivirus soll sich in den Filtraten alter autolysierter Kulturen befinden und wird im Gegensatz zum Bakteriophagen durch Erhitzen auf 100 C nicht zerstört. Seine Anwesenheit läßt sich durch einige Erscheinungen demonstrieren, deren Auftreten von anderen Forschern aber nicht unbedingt auf die Existenz einer bisher unbekannten Substanz bezogen werden muß.

Die immunisierende Wirkung des Antivirus ist nach Besredka (1931) eine elektive und beschränkt sich auf gewisse Zellgruppen, die als rezeptive Zellen bezeichnet werden. So soll das Staphylokokken-Antivirus eine elektive Affinität zu den Zellen der Haut und gewisser Schleimhäute besitzen, das Cholera-Antivirus wirkt auf die Darmwand usw. Die Wirkung der Antivira auf die Zellen, mit denen sie in einen direkten Kontakt kommen, ist eine sofortige und eine örtlich beschränkte. Diese Zellen sind, indem sie das Antivirus adsorbieren, unempfänglich für eine nachfolgende Infektion.

Die Bedeutung dieses Antivirus soll nun nach Besredka darin begründet sein, daß auch die Infektionserreger eine gleichgeartete spezifische Wirkung auf bestimmte Zellgruppen ausüben. Für die Ruhr-, Typhus- und Choleraerreger ist also eine elektive Affinität zur Darmwand, der Staphylokokken zur Haut und zu gewissen Schleimhäuten vorhanden. Es soll dem-

nach möglich sein, durch lokale Immunisierung der betreffenden Zellgruppen mit Antivirus auch eine allgemeine Immunität des Körpers gegen eine bestimmte Infektion hervorzurufen.

Außer der Haupteigenschaft der Antivira, Erzielung einer lokalen Immunität, besitzen sie noch einige andere sekundäre Fähigkeiten, die sowohl in vivo wie in vitro beobachtet werden können: Das Antivirus vermag die Entwicklung von Bakterien zu hemmen, das Pfeiffersche Phänomen hervorzurufen und die Phagozytose zu steigern. Die hemmende Wirkung des Antivirus auf die entsprechenden Mikroben wird jedoch von Besredka nur als ein Nebenbefund aufgefaßt, dem bei der Erzeugung der lokalen Immunität keine Bedeutung zukommt. Es erfolgt auch keine Abtötung der Bakterien, die sich im Antivirus lebend erhalten können, sondern lediglich eine Wachstumshemmung. Auf die Phagozytose sollen die Antivira eine anregende und zugleich streng spezifische Wirkung ausüben.

Aus den mitgeteilten Hauptcharakteristika des Antivirus geht hervor, daß es neben dem gleichen Fundort mit dem Phagen noch einige Eigenschaften gemein hat, die es in manchen Fällen schwer machen, eine einwandfreie Unterscheidung der Wirkung beider Substanzen herbeizuführen. Das Antivirus ist, wie schon betont wurde, eine hypothetische Substanz; wenn man aber seine Existenz als wirklich bestehend ansehen will, so muß es als Bestandteil eines jeden bakteriophagen Filtrates angenommen werden, da es nach Besredkas Angabe auch durch den Vorgang der Bakteriolyse mit Phagen aus den Bakterien freigemacht werden kann. Eine Anwendung des Staphylokokkenphagen durch Aufbringen auf die Haut oder auch Gaben eines Ruhrphagen per os hätten demnach eine lokale Immunität der behandelten Hautstellen gegen Staphylokokken bzw. der Darmwand gegen Ruhrbakterien zur Folge. Eventuell auftretende prophylaktische oder therapeutische Erfolge der Phagenmedikation wären also nicht dem Phagen, sondern dem Antivirus zuzuschreiben. Bei parenteraler Phagenzuführung würden Besredkas Voraussetzungen für das Zustandekommen einer lokalen Immunität nicht gegeben sein, und nur hier dürfte dann von einer unzweifelhaften Phagenwirkung gesprochen werden, vorausgesetzt, daß nicht auch in diesem Falle für den eingetretenen Effekt andere Substanzen verantwortlich gemacht werden. Ueberlegungen dieser Art haben einige Forscher dazu veranlaßt (Rosenthal, (1930), Rice (1933) u. a.), bei der Phagenbehandlung von Staphylokokkenerkankungen der Haut eine kombinierte

Phagen- und Antiviruswirkung anzunehmen. Wie Larkum (1932) aber betont, ist es im Hinblick auf unsere augenblickliche Unkenntnis über das Wesen des Antivirus noch nicht möglich, diesem eine unterstützende Rolle bei den therapeutischen Ergebnissen der Phagenbehandlung zuzubilligen. Vielleicht vermögen weitere Untersuchungen, hier Klarheit zu schaffen.

Schließlich müssen noch die verschiedenen Substanzen des Nährbodens Erwähnung finden, die in den meisten Therapiephagen unverändert enthalten sind. Es sind dies Fleischextrakte und Muskelproteine, Aminosäuren, Peptone, organische Basen und noch zahlreiche andere Substanzen, deren Zusammensetzung zum Teil nicht bekannt ist. Die Wirkung aller dieser Stoffe läßt sich zunächst nur unter dem Sammelbegriff der „unspezifischen Therapie" zusammenfassen, wie sie Weichardt (1939) in seinen Arbeiten formuliert hat. Ohne Frage vermögen auch sie bei therapeutischen Versuchen das Bild der reinen Phagenwirkung in einem gewissen Grade zu verschleiern, doch gelingt es heute schon, wovon noch die Rede sein wird, durch den Gebrauch von Asparaginnährböden und gereinigten Phagen die Wirkung derartiger Beimengungen weitgehend auszuschalten, wodurch einmal bei parenteraler Applikation unerwünschte Reaktionen vermieden werden können, zum anderen aber dem Argument, es handele sich bei den beobachteten Effekten der Phagentherapie um vorwiegend unspezifische Wirkungen, der Boden entzogen wird.

Therapeutische Anwendung und Wirkungsmechanismus des Bakteriophagen bei Infektionskrankheiten.

Aus d'Herelles Lehre von der Belebtheit und Unität des Bakteriophagen leitete man seinerzeit die Möglichkeit ab, ähnlich der Gewöhnung eines Parasiten an verschiedene Wirte, durch Anpassung für jeden Erreger einen homologen Phagen zu erhalten. Diese Hoffnung hat sich leider als trügerisch erwiesen und die Unmöglichkeit, für eine größere Zahl von Erregern wirksame Phagen zu finden, hat nicht nur jener anderen d'Herelle widersprechenden Auffassung von der Vielheit der Bakteriophagen und damit seiner Abkunft vom Bakterium selbst neues Beweismaterial geliefert, sondern bildet auch die hauptsächlichste Begrenzung seines therapeutischen Anwendungsgebietes. Bisher wurden Bakteriophagen gegen folgende für den Menschen pathogene Erreger beschrieben:

1. Streptococcus pyogenes
2. Enterokokken
3. Staphylococcus pyogenes
4. Bact. pestis
5. Bact. dysenteriae
6. Bact. typhi
7. Bact. paratyphi
8. Bact. enteritidis
9. Bact. coli
10. Bact. proteus
11. Bact. erysipelatos suum
12. Bact. pyocyaneum
13. Vibrio cholerae
14. Bac. anthracis
15. Bac. Friedländer
16. Bac. Ocaenae und rhinoscleromatis
17. Corynebakterium diphtheriae.

Von diesen Phagen gelang es jedoch nur eine geringe Zahl therapeutisch nutzbar zu machen. Recht gute Erfolge wurden bisher bei der Behandlung der Staphylomykosen, der Ruhr, des Typhus und Parathyphus, der Coliinfektionen, der Cholera und Pest berichtet. In zweiter Linie haben sich auch die Phagen gegen Streptokokken, Enterokokken, Bact. pyocyaneum und Bact. anthracis bewährt. Die übrigen Phagen haben bisher in der Therapie keine Rolle gespielt.

Zahlreich waren die Versuche, gegen Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken und Tuberkelbakterien die entsprechenden Phagen herzustellen. Während bei den Pneumo- und Meningokokken alle Versuche negativ verliefen, glaubten Richet und Haduroy, ein bakteriphages Agens im Auswurf lungentuberkulöser Kranker gefunden zu haben, das sich gegen den Kochschen Bazillus richtet. Andere Untersucher konnten die Existenz eines echten Phagen gegen Tuberkelerreger jedoch nicht bestätigen. Pelouze und Schofield (1927) gaben an, aus alten Gonokokkenkulturen ein lytisches Agens erhalten zu haben, das in seinen Eigenschaften den d'Herelleschen Bakteriophagen gleichkommt und das sie „Gonophag" benannten. Spätere Nachuntersuchungen von verschiedenen Seiten (Schmidt-Labaume und Fonrobert, 1929, Balozet und Lepinay, 1928) vermochten diesen Befund aber nicht zu bestätigen, obgleich mit dem Gonophag auch gewisse therapeutische Erfolge erzielt worden sein sollen. Bei dem heutigen Stande der Phagenforschung besteht wenig Anlaß für die Erwartung, in der Zukunft das therapeutische Anwendungsgebiet der Bakteriophagen über ihren bisherigen Umfang hinaus noch wesentlich auszudehnen und man wird sich darauf beschränken müssen, die bisherigen Methoden der Phagenbehandlung weiter zu verbessern und theoretisch zu unterbauen.

Im folgenden wird nur die Anwendungsmethodik derjenigen Phagen berücksichtigt, deren Existenz absolut zweifelsfrei ist und mit denen bisher therapeutische Versuche in größerem Maßstabe durchgeführt worden sind.

Dysenterie.

Die spezifische Behandlung der bazillären Ruhr mit Bakteriophagen hat die Beseitigung der Dysenterieerreger aus dem Darm zum Ziele. Je früher die Behandlung einsetzt, desto eher läßt sich dieses Ziel erreichen. Mehrere Autoren treten daher für eine möglichst frühzeitige Behandlung ein, bevor sich noch ausgedehntere pathologische Veränderungen an der Darmschleimhaut entwickelt haben. (Compton (1929), Melnik, Chostowitsch und Mitelmann (1935), Sonnenschein (1935) u. a.) Wichtig ist auch die Tatsache, daß sich im Krankheitsbeginn das Zahlenverhältnis zwischen Erregern und Phagen für letztere günstiger gestaltet, als zu einem späteren Zeitpunkt.

Bei einer Erfolg versprechenden Behandlung muß eine direkte Einwirkung des Phagen am Orte des Krankheitsgeschehens angestrebt werden und hiernach richtet sich auch die Applikationsform des Filtrates. Diese kann eine perorale oder rektale sein. Die genauere Behandlungstechnik wird vor allem durch die Verhältnisse im Verdauungstrakt bestimmt, denen der Phage hier ausgesetzt ist. Es muß von vornherein klar sein, daß die mannigfachen Einflüsse im Magendarmkanal von seiten der Magensäure, des Darmschleims, der Galle und schließlich der Faeces im Dickdarm selbst, nicht ohne Wirkung auf die Wirksamkeit des Phagen sein können, und zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, daß diese Einflüsse für den Vorgang der Bakteriophagie vorwiegend als hemmend bezeichnet werden müssen.

Das gilt vor allem für die Magensäure. Gratia (1938) konnte feststellen, daß zahlreiche Coli-, Typhus- und Staphylokokkenphagen bei einem pH 3,8 schon nach 15 Minuten größtenteils ihre Wirksamkeit eingebüßt hatten. Nur ein Coli- und ein Typhusphage behielten noch ihre unveränderte Wirksamkeit bei. Letzterer ließ sich auch bei dreistündiger Einwirkung verschiedener Säuren bei pH 3,0, nachdem alle anderen Phagen schon vernichtet waren, nicht zerstören. Im übrigen ging aus Gratias Untersuchungen hervor, daß die Resistenz eines Bakteriophagen gegen die H-Ionen nicht nur von der Konzentration, sondern auch von der Natur der im Milieu vorhandenen Elektrolyse abhängt.

Die hier zum Ausdruck kommenden Unterschiede im Widerstandsvermögen der Phagen gegen Säuren gehen auch aus einer Untersuchung von Riding (1930) hervor, der bei zwei verschiedenen Dysenterie-Bakteriophagen (Kruse-Shiga und Flexner Y) keine beachtliche Schädigung durch Salzsäure feststellen konnte. Das phagenhaltige Filtrat wurde in Reagensgläser gefüllt und dann mit Salzsäure bis zu einem Säuregrad von pH 3,0 versetzt. Nach verschiedenen Zeitabständen wurde mit Natronlauge ein alkalisches Medium von pH 8,0 hergestellt und dann die Wirksamkeit des Phagen untersucht. Auch nach 60 Minuten Einwirkung der Salzsäure konnte keine Virulenzverminderung des Phagen, selbst bei einer Verdünnung von 10^{-11}, beobachtet werden.

Wenn aus dieser Untersuchung auch hervorgeht, daß eine Vernichtung des Ruhrphagen in saurem Medium nicht erfolgt, so darf daraus nicht gefolgert werden, daß unter diesen Umständen auch die Bakteriophagie unverändert vor sich gehen kann. Dies ist nämlich, wie zahlreiche gleichlautende Untersuchungsergebnisse zeigen, nicht der Fall. Für gewöhnlich ist zwar die Reaktion im Darminhalt keine saure, wohl aber bei pathologischen Zuständen, wie sie bei der Dysenterie vorliegen. Unter diesen Bedingungen sind lytisches Prinzip und wachsende Bakterien nebeneinander vorhanden, ohne daß eine Einwirkung der Phagen auf die Erreger stattfindet. Eine solche beginnt erst bei Herstellung einer neutralen bis schwach alkalischen Reaktion, die auch im Darm durch Alkalizufuhr und diätetische Maßnahmen leicht herzustellen ist. Callow (1927) beobachtete ein mehrhundertfaches Ansteigen der Bakteriophagenwirkung, wenn die H-Ionenkonzentration von Wasser von 4,5 auf pH 8,0 verändert wurde.

Von mehreren Untersuchern wurde eine hemmende Wirkung der Galle auf die Wirkungsstärke verschiedener Bakteriophagen, vor allem des Typhusphagen, beschrieben. Auf den Ruhrphagen scheint dies nicht immer zuzutreffen, denn Kline (1927), der die Verhältnisse durch Zusatz von 10—50 Proz. filtrierter Galle zur Nährbouillon prüfte, konnte hierbei eine hemmende Wirkung auf den Dysenterie-Bakteriophagen nicht feststellen. Eine solche trat auch nicht bei Veränderungen der Nährbodenzusammensetzung auf, wenn er statt der Bouillon aus Rindfleisch Peptonnährböden verwandte.

Einen sicher ungünstigen Einfluß scheinen demgegenüber aber Darmschleim und Blutbeimengungen im Darminhalt auf den Ruhrphagen auszuüben. Riding (1930) entnahm von

Bazillenruhrfällen Darmschleim und verwendete ihn in Normalkochsalzlösung anstatt der üblichen Bouillon als Nährmedium für den Bakteriophagen. In diesem Milieu ließ sich nach Beimpfen mit Shigakeimen nach 72 Stunden nur eine unvollständige Hemmung des Bakterienwachstums nachweisen. Riding weist aber darauf hin, daß bei der schnellen Veränderlichkeit des Darmschleims nach der Entnahme und bei dem Fehlen der übrigen sonst anwesenden Darmbestandteile in dieser Versuchsanordnung, das Resultat nicht ohne weiteres mit den Verhältnissen in vivo gleichzusetzen ist.

Die Prüfung der Wirksamkeit zweier Ruhrphagenstämme nach Einwirkung von Blutserum in verschiedenen Konzentrationen ergab eine Hemmung der Phagenwirkung schon bei niederer Serumkonzentration. Durch Mischung der Sera von 30 normalen Individuen wurde ein Durchschnittsserum hergestellt, dieses durch Chamberlandkerze filtriert (nicht inaktiviert!) und dann durch Zusatz von Kochsalzlösung in verschiedenen Verhältnissen verdünnt. Jedes der die verschiedenen Verdünnungen enthaltenden Reagenzgläser wurde dann mit Ruhrkeimen beimpft und der homologe Phage hinzugefügt. Kontrollen, die statt des Serums reine Bouillon enthielten, wurden ebenfalls angesetzt. Letztere waren nach 24 Stunden steril, während in den Serumkulturen die Erreger noch nach 72 Stunden, trotz Anwesenheit des unveränderten Phagen, lebend nachweisbar waren.

Es erhebt sich nach diesen Untersuchungsergebnissen natürlich die Frage, ob dem Phagen unter solchen Verhältnissen, die offenbar ungünstiger sind als in der Kulturbouillon, überhaupt noch eine Wirkung im Darm zuzusprechen sei. Einige Forscher leugnen eine solche, zahlreiche Kliniker sind von ihr überzeugt. Larkum (1929) weist darauf hin, daß eine Bakteriolyse im Darm zwar noch von niemandem beobachtet wurde, daß auf der anderen Seite aber auch das Gegenteil nicht zu beweisen sei. Ausschlaggebend sei im Augenblick immer noch die Feststellung des Klinikers, der nach Zufuhr von Phagen ein früheres Verschwinden der Erreger aus dem Stuhl feststellt, als bei den unbehandelten Kranken. Sicher spielen aber bei der Phagenwirkung im Darm außer einer möglichen Bakteriolyse auch noch die andern Eigenschaften des Phagen eine Rolle, die an anderer Stelle erwähnt worden sind.

Nicht in allen Fällen ist es aber möglich, den peroral einverleibten Phagen im Darm wiederzufinden. Nach d'Herelle

(1922) vermag sich der Phage nur dann längere Zeit im Darm zu halten, wenn er dort auf Erreger seines Wirkungsbereiches trifft. Dies erklärt auch einen Befund von Riding (1930), der an sieben gesunde Individuen je 4,0 ccm eines für Bact. Flexner, Y und Kruse-Shiga virulenten Bakteriophagen per os gab und dann nach 24 Stunden und 48 Stunden die Faeces dieser Personen auf die Phagen untersuchte. Es gelang ihm nur in einem Falle, einen schwach wirksamen Phagen aus dem Darminhalt zu isolieren, woraus er eine schnelle Zerstörung im Verdauungstrakt folgerte. Andere Untersucher kamen jedoch bei typhus- und ruhrkranken Personen zu anderen Befunden: Noch mehrere Wochen nach Phagenzufuhr ließ sich dieser in den Faeces auffinden, um dann mit den entsprechenden Erregern zusammen aus dem Darm zu verschwinden. Im Tierversuch konnte Leitner (1928) am zweiten und dritten Tage nach Verfütterung eines Phagen diesen im Kot seines Versuchshundes nachweisen. Auch Appelmans (1922) fand in den Exkrementen von Meerschweinchen und Mäusen, an die er mit Bakteriophagenbouillon getränktes Brot verfüttert hatte, den Phagen in allen Fällen in den Exkrementen wieder. Nach eingen Tagen verschwanden die Bakteriophagen dann wieder aus dem Darm.

Die bisher ermittelen Tatsachen über die für eine Phagenwirkung im Darm zu erwartenden Verhältnisse vermögen eine Grundlage für eine geeignete Behandlungsmethode abzugeben. Aus den allgemeinen Phageneigenschaften ergibt sich die Forderung, nur solche Bakteriophagen für den therapeutischen Gebrauch zu verwenden, die für den jeweils ermittelten Erreger auch wirklich hochvirulent sind. Am besten haben sich bisher polyvalente Mischphagen bewährt, die gegen eine größere Zahl von Ruhrstämmen wirksam sind. Ein Phage von hoher Virulenz ist dann auch die beste Gewähr für das Nichtentstehen resistenter Sekundärkulturen im Darm des Kranken, obgleich gerade beim Dysenterieerreger diese Gefahr nur gering zu sein scheint. Riding (1930) fand bei zahlreichen von ihm untersuchten akuten Bakterienruhrfällen eine immer gleichbleibende gute Lysosensibilität der Erreger in vitro, ganz gleich, ob diese am ersten oder zwölften Krankheitstage isoliert wurden.

Der eigentlichen Behandlung soll eine Reinigung des Darmes durch vorsichtige Einläufe vorausgehen. Bei der peroralen Darreichung sollen die einzelnen Dosen nicht zu gering ausfallen, ein Schaden wurde auch mit großen Phagenmengen in

keinem Fall beobachtet. Seidlmayer (1939) empfiehlt für Säuglinge eine Tagesdosis von 8,0 ccm Phagen, für Klein- und Schulkinder 12,0 ccm, die auf drei Gaben am Tage verteilt werden können. Die Behandlung wird solange fortgesetzt, bis die Erreger aus dem Stuhl verschwinden. Wesentlich ist während der Phagenmedikation die Gabe von Alkali, um die schädigende Wirkung des Magensaftes auf ein Minimum herabzusetzen. In welcher Form das Alkali gegeben wird, ist ohne Bedeutung, man verwendet meistens Natr. bicarb. oder Natr. citric., von denen Einzelgaben von etwa 20,0 g ihren beabsichtigten Zweck erfüllen. Während der Phagenbehandlung sind alle anderen Medikamente abzusetzen, um die Phagenwirkung nicht zu stören.

Von verschiedenen Seiten wurde der Vorschlag gemacht, durch Gebrauch der Duodenalsonde die schädigende Wirkung des Magensaftes auszuschließen, doch hat sich diese Behandlungstechnik wegen ihrer schwierigen Handhabung nicht allgemein einführen können. Bogonovska, Borine und Tretjak (1937) führten eine Magensonde tief in das Duodenum ein, und durch diese wurden dann 30—50 ccm Phagen eingegossen. Bei sehr schweren Fällen wurde die Prozedur wiederholt. Im Vergleich zur reinen Serum- und einer kombinierten Behandlung mit Serum und Phagen per os wurden mit dieser Methode sehr viel sichere und bessere Resultate erzielt.

Als recht günstig hat sich auch die rektale Zufuhr des Phagen erwiesen. Burstein (1935) empfiehlt bei rektaler Verabfolgung des Phagen 10,0 g Phagen in 100,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung, während Dammert (1936) bei colitis ulcerosa und arthritischer Enteritis vorschlägt, 15,0 ccm Phagen auf 10—12 Liter Darmspülflüssigkeit zu nehmen und bei nicht genügender Wirksamkeit die Menge zu steigern, indem nach je 3—4 Tagen 20,0 und schließlich 60,0 ccm Phagen hinzugefügt werden. Solche Darmspülungen haben sich besonders bei sehr schweren Fällen bewährt.

Die subkutane Einverleibung des Phagen, wie sie Vaill und Morton (1937) vorschlagen, hat sich keine Anhänger erwerben können, denn diese Methode erscheint nicht sachgemäß. Geringe Phagenmengen werden nach parenteraler Einverleibung zwar in den Darm ausgeschieden, aber sie dürften kaum zu einer Wirkung kommen, außerdem wird bei dieser Behandlungsart auch die Bildung von Antiphagen begünstigt, über deren Bedeutung bei den reinen Darmerkrankungen zwar noch nichts Genaues bekannt ist, deren Entstehen

aber besser wohl vermieden wird. Rutschko und Woronetzky (1934) konnten in 14 Proz. der von ihnen untersuchten Seren Antibakteriophagen nachweisen und machen diese für eine erfolglose Phagenbehandlung verantwortlich. Gute Erfolge wurden von der Injektionsbehandlung bisher nirgends gesehen.

Wesentlich für die richtige Beurteilung der Phagentherapie ist die Feststellung, daß der Phage sich nur gegen die Erreger selbst, nicht aber gegen seine Toxine wendet. In stark toxischen Fällen ist es daher vor allem bei Kindern angebracht, neben dem Ruhrphagen auch antitoxisches Dysenterieserum zu geben, das oftmals eine gute unterstützende Wirkung in solchen schweren Fällen gezeigt hat. (Melnik, Chostowitsch und Mittelmann (1935), Seidlmayer (1939).

Neben der Behandlung akuter Dysenteriefälle hat man auch versucht, den Phagen prophylaktisch zu verwenden. Mehrere bisher in Ferien- und Kinderheimen, aber auch bei ganzen Dorfgemeinschaften angestellte Versuche haben befriedigende Ergebnisse gebracht (Ručkovsky (1931), Melnik, Nichinson und Chostowitsch (1935), Haler (1938), Quérangal des Essarts (1933). Die Anwendung erfolgt, wie bei den akuten Fällen, am besten per os. Es sind möglichst polyvalente Phagen, die auf die Erreger der betreffenden Epidemie wirksam sind, zu verwenden. Man gibt dreimal täglich etwa 5,0 ccm solange, wie eine Gefährdung der Behandelten besteht. Wesentlich für den Erfolg ist auch hier die gleichzeitige Gabe von Alkali.

Cholera.

Ausgedehnte Versuche über die prophylaktische und therapeutische Anwendbarkeit der Choleraphagen wurden in den indischen Choleragebieten angestellt. Die Eigenart der Verhältnisse macht es nötig, polyvalente Phagen zu verwenden, die auf möglichst alle vorkommenden Choleravibrionenstämme wirksam sind. Denn es ist selbstverständlich, daß nicht erst bei Ausbruch einer Epidemie mit der Isolierung der jeweiligen Erreger und auf Grund dieser dann mit der Bereitung eines wirksamen Phagen begonnen werden kann. Die in großen Speziallaboratorien hergestellten Choleraphagen stellen daher ein Gemisch möglichst vieler Phagenstämme dar (9—10 verschiedene Choleraphagentypen), bei denen höchster Wert auf größte Konzentration und Virulenz gelegt wird.

Die prophylaktische Verteilung der Phagen an die gefährdete Bevölkerung erfolgt einmal durch Einzelgaben, dann aber auch durch Zufügen von Phagen zum Trinkwasser, so daß mit einem Mindestaufwand ärztlicher Hilfskräfte eine große Bevölkerungsgruppe in kürzester Zeit versorgt werden kann. Ueber diese von Asheshov angegebene Methode berichtet Raja (1934), der einen der groß angelegten Versuche in der Präsidentschaft Madras im Jahre 1933 leitete. Danach wurde in jedem choleragefährdeten Dorf zunächst eine Chlorierung der Brunnen durchgeführt. Nach Ablauf vonv 36—48 Stunden wurde das Wasser auf Anwesenheit von freiem Chlor untersucht und bei Fehlen des letzteren das Brunnenwasser mit Phagen versetzt. Um eine genügend große Phagenkonzentration im Wasser zu erhalten, rechnete man auf 80 000 Liter Wasser 20,0 ccm Phagen. Am zweiten und dritten Tage nach der ersten „Phagierung" der Wasserstellen wurden wiederum Bakteriophagen zugeführt, und zwar in einer solchen Menge, wie sie für die entnommene und von den Quellen ersetzte Wassermenge notwendig erschien. Die von jedem Dorfbewohner entnommene Wassermenge wurde mit etwa 20 Liter pro Tag angenommen. Am 4. Tage wurde noch einmal die für den Brunneninhalt errechnete Phagengesamtmenge zugefügt.

Daneben kam noch eine speziellere Phagenzuteilung zur Anwendung, indem man 5,0 ccm Filtrat zu ungefähr 15 Liter Wasser schüttete, und jeder Dorfbewohner durch den Sanitätsbeamten angehalten wurde, wenigstens einmal am Tage einen Mund voll Wasser zu entnehmen. Die Berechnung ergibt, daß die durch die letzte Methode verteilten Pagenmengen in jedem Fall höher sind, als die durch die Brunnen verteilten. Im übrigen wurde bei der Aufnahme der Phagen durch das Brunnenwasser aller Voraussicht nach die für prophylaktische Zwecke notwendige Minimaldosis kaum überschritten. Die Fragwürdigkeit der Brunnenmethode scheint auch darin begründet zu sein, daß man keineswegs in jedem Fall zu sagen vermag, ob die im Wasser enthaltenen Phagen auch ihre Bestimmung erreichen oder durch Kochen vorher zerstört werden. Die Einzeldosierung scheint also in jeder Beziehung die sicherere Methode darzustellen. Beide Methoden sollen übrigens gute Erfolge gezeitigt haben.

Gute Ergebnisse sahen auch Morison (1929) und Mitarbeiter bei der vorbeugenden Behandlung aller in den Choleragebieten auftretenden Fälle von Diarrhoe, Dysenterie und bloßem Choleraverdacht mit einem Dysenterie-Cholera-Mischphagen. Dieser von Morison hergestellte Phage ent-

hält 9 verschiedene Cholera- und 7 Dysenteriephagen und zeichnet sich durch hohe Virulenz aus. Die Anwendung dieses Phagen, der in peroralen Dosen von 2,0 cm gegeben wurde, soll bei sofortiger Anwendung jeden Cholerafall unterdrücken, was ganz mit den von Compton (1938) über die Dysenterie geäußerten Ansichten übereinstimmt. Bei der leichten Anwendbarkeit der Phagentherapie und der langen Konservierungsmöglichkeit des Präparates verspricht die Phagenprophylaxe bei weiterer Bestätigung der jetzt schon recht guten Resultate ein wertvolles Hilfsmittel im Kampfe gegen die Cholera zu werden.

Die Behandlung der akuten Cholera mit Phagen ist um so erfolgversprechender, je eher der Kranke zur Behandlung kommt. Auch unter den ungünstigsten dörflichen Verhältnissen werden Ergebnisse mitgeteilt, die in keiner Weise hinter den besten bisher im Hospital mit anderen Mitteln erzielten Resultaten zurückstehen. Für die Zuführung des Phagen bestehen dieselben Grundsätze, wie sie schon bei der Besprechung der Ruhr erwähnt wurden. Dasselbe gilt für den Wirkungsmechanismus der Phagen im Körper des Kranken. Bei der Gabe per os ist also eine Neutralisierung der Magensäure oder eine Verdünnung anzustreben, die leicht zu erreichen ist, wenn der Phage mit reichlich Wasser gegeben wird. Desgleichen kann die Applikation per rektum angewandt werden. Asheshov, Khan und Lahiri (1931) empfehlen außerdem bei sehr schweren Fällen die intravenöse Injektion, von der sie gute Wirkungen ausgehen sahen. Desinfizientien aller Art sind wegen der Schädigungsmöglichkeit des Phagen zu vermeiden.

d'Herelle, Malone und Lahiri (1929) gaben bei der Behandlung an zwei Tagen je 6,0 ccm eines hochwertigen polyvalenten Phagen per os. Die subkutane Injektion von 1,0 ccm in Verbindung mit peroralen Gaben ergab unbrauchbare Resultate. Wesentlicher als die Menge des einverleibten Filtrates ist die Virulenz des verwendeten Phagen. Diese Forderung entspricht durchaus den Erfahrungen, die man in Reagensglasversuchen gemacht hat. Morison hält die perorale Phagenmedikation in Verbindung mit hypertonischer Salzlösung schon heute für die Methode der Wahl, um schwere Cholerafälle über das Kollapsstadium hinwegzubringen.

Nach d'Herelle (1929) kommt dem Phagen durch sein Verhalten gegenüber dem Bakterium im Verlauf einer Epidemie eine entscheidende Rolle zu. Bei ausgedehnten Untersuchungen in den indischen Choleragebieten glaubt er bewiesen zu

haben, daß Dörfer, die mit Phagen durchseucht waren, gegen die Cholera immun, andere Dörfer ohne auffindbare Bakteriophagen aber gegen die Seuche anfällig waren. Der Mensch nimmt die Choleraphagen mit dem Trinkwasser oder auf eine andere Art auf und erhält damit einen Schutz gegen die Infektion, indem die in den Darm eingedrungenen Choleravibrionen entweder aufgelöst werden oder durch den Phagen eine weitgehende Veränderung erfahren, die in den nicht agglutinierbaren, sogenannten Pseudocholera-Vibrionen ihre Ausprägung findet. Diese veränderten Vibrionen sind jetzt apathogen geworden, aber sie gestatten dem Phagen eine weitere Vermehrung auf ihre Kosten. In einem Gebiet, in dem der allererste Beginn einer Epidemie beobachtet wurde, fehlten virulente Choleravibrionen. Nach einigen Tagen konnte man aber Pseudocholera-Vibrionen und virulente Bakteriophagen aus dem Brunnenwasser und von Fliegenkörpern isolieren, und mit Zunahme derselben nahm auch die Epidemie ab, um zu verschwinden, wenn die Durchseuchung mit Phagen allgemein wurde. Danach wäre also der Phage die direkte Ursache der Heilung. Er ist nach d'Herelle ebenso kontagiös wie die Krankheit selbst und wird durch die Exkremente der Rekonvaleszenten, Fliegen usw. im Epidemiegebiet ausgestreut. Diese Phagenverteilung zu unterstützen, soll die eigentliche Aufgabe einer wirksamen Choleraprophylaxe darstellen. Die zu Beginn mitgeteilten Versuche sind die Folgerung aus dieser Anschauung.

Tatsächlich haben verschiedene Forscher im Wasser vieler Flüsse Phagen nachweisen können. Hankin gab schon 1896 an, daß im Ganges und Jumna eine Substanz enthalten ist, der eine ausgesprochene bakterizide Fähigkeit zukommt. Wurden in ein Reagenzglas mit Jumnawasser 1000—2000 Cholerakeime ausgesät, so ergab eine Untersuchung nach zwei Stunden eine völlige Sterilität des Wassers. In gekochtem Fluß- oder Brunnenwasser derselben Gegend trat demgegenüber eine reichliche Vermehrung der Vibrionen ein. Hankin machte in Zusammenhang hiermit darauf aufmerksam, daß niemals Choleraerkrankungen an diesen Flüssen beobachtet wurden, deren Entstehung auf den Genuß des Flußwassers zurückgeführt werden konnte, obgleich Choleraleichen oftmals in die Flußläufe geworfen wurden, und Pilger bei Tempelfesten in diesen badeten und auch Wasser zum Trinken entnahmen. Welcher Natur die wirksamen Bestandteile des Flußwassers waren, konnte seinerzeit noch nicht ermittelt werden. Die nach der Entdeckung des Phagen sich häufenden Angaben

über Bakteriophagenfunde verschiedener Art in Flüssen legen jedoch den Gedanken nahe, daß es sich bei Hankins undefinierbarer Substanz um Choleraphagen gehandelt hat. So fanden Sangiorgi und Vercellana (1926) in einigen italienischen Flüssen (Po, Etsch, Arno, Tiber) unter anderen stets Bakteriophagen für den Choleravibrio. Arloing und Sempé (1926) stellten ein kräftiges lytisches Vermögen von Flußwasserproben aus Saigon gegen Dysenterie-, Typhus-, Coli- und Cholerakeime fest. Diese Befunde wurden von verschiedener Seite bestätigt und hieran auch die Folgerung geknüpft, daß die Phagen eine große Rolle bei der Selbstreinigung der Flüsse spielen. Ein Beweis dieser Annahme würde natürlich einer Bestätigung der d'Herelleschen Ansicht über die Rolle des Bakteriophagen im Ablauf der Epidemien gleichkommen, in denen ebenfalls eine Phagenwirkung in der freien Natur angenommen wird.

Vor allem Zdansky (1924) hat aber wiederholt darauf hingewiesen, daß aus verschiedenen Gründen eine solche Wirkungsmöglichkeit für den Phagen zumindest sehr unwahrscheinlich ist, und so muß d'Herelles Theorie, bevor nicht ein exakter Beweis für sie erbracht wird, als das Ergebnis von Analogieschlüssen aufgefaßt werden, die immerhin einige gute Gründe gegen sich haben.

Typhus und Paratyphus.

Das Wesen dieser Erkrankung bringt es mit sich, daß die Voraussetzungen für eine Phagenbehandlung hier völlig anders liegen als bei Cholera und Dysenterie, bei denen die Krankheit ihre Lokalisation allein im Darm hat. Bestand bei letzteren also die Aufgabe darin, die Erreger allein im Darm zu bekämpfen, so werden die Verhältnisse bei Typhus und Paratyphus durch das Bestehen einer Bakteriämie wesentlich kompliziert. Die spezifische Behandlung muß diese Voraussetzungen beachten und besteht neben peroralen Phagengaben vor allem aus subkutanen, intramuskulären und intravenösen Injektionen.

Bei einer ausschließlich peroralen Applikation wird von der Voraussetzung ausgegangen, daß eine Resorption des Phagen vom Darme aus und eine Verteilung im Organismus stattfindet. Appelmans (1921), der die Verhältnisse im Tierversuch studierte, leugnete eine Passierbarkeit der Verdauungswege für den Phagen völlig. Er verfütterte an Kaninchen und Mäuse Brot, das mit Phagen getränkt war, konnte

diese zwar im Darm, nie jedoch in den inneren Organen nachweisen. Er schloß daraus, daß eine Aufnahme des Bakteriophagen durch die nicht entzündete Darmwand nicht stattfindet. Klieneberger (1931) konnte demgegenüber feststellen, daß bei Ausschaltung der abtötenden Wirkung des Magensaftes und bei peroraler Einverleibung bei Mensch und Tier kleine Phagenmengen doch vom Darm in das Blut übergehen können. Bei pathologischen Verhältnissen vermochte Sumiyoshi (1924) eine gesteigerte Passierbarkeit der Darmwand für Bakteriophagen bei gleichzeitiger Setzung eines peritonealen Reizes durch Injektion von Bakterien in die Bauchhöhle nachzuweisen. Meerschweinchen, die im Darm keinen nachweisbaren Phagen beherbergten, wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in Bouillon aufgeschwemmte Meerschweinchenkoli intraperitoneal injiziert. Am 6. Tage wurden 5,0 ccm Bouillon und 5,0 ccm Kochsalzlösung mit einer Oese Meerschweinchenkoli injiziert. Das drei Stunden später entnommene Bauchhöhlenexsudat enthielt, auf Shiga-Kruse, Flexner und Coli geprüft, keine Bakteriophagen. Nach Verfütterung einer bakterienfreien Phagenbouillon jedoch ließ sich bei drei von vier Tieren ein dem verfütterten identischer Phage im Bauchhöhlenexsudat nachweisen. Zoeller und Manoussakis (1925) versenkten Kollodiumssäckchen mit Shiga-Kruse-Bakterien in die Bauchhöhle von Kaninchen und Meerschweinchen, nachdem die Tiere 24 Stunden vorher 20,0 ccm homologe Phagen per os erhalten hatten. 24 Stunden später fanden sich die Bakteriophagen in den herausgenommenen Kollodiumssäckchen. Selbst nach 4 Tagen ließ der Phage sich noch aus den Faeces gewinnen. Diese Ergebnisse liefern den Beweis, daß zumindest unter gewissen Verhältnissen, wie man sie beim Typhus als gegeben ansehen kann, ein Uebertreten des Bakteriophagen aus dem Darm in den Organismus sehr wohl möglich ist. Fraglich bleibt es natürlich, ob diese Phagenmengen groß genug sind, um im Körper wirksam werden zu können.

Der intravenös, intramuskulär oder subkutan einverleibte Phage verhält sich ähnlich wie andere kolloidale Stoffe und gelangt sehr schnell in die Blutbahn und auf diesem Wege in die inneren Organe. Krestownikowa und Gubin (1925) injizierten 2,0 ccm eines Shiga-Kruse-Bakteriophagen Meerschweinchen subkutan und untersuchten nach verschiedenen Zeitabständen die Organe der Tiere auf Phagenanwesenheit. Bereits 5 Minuten nach der Injektion war der Phage in allen Organen und ebenso in Galle und Harn nachweisbar, um je-

doch schon wieder nach 6½ Stunden aus ihnen zu verschwinden. Nach Klieneberger (1931) sind die aufgefundenen Mengen jedoch nur sehr klein. Auch nach Einverleibung großer Quantitäten konnte nur ein vereinzeltes Eindringen in die Organe festgestellt werden. Die Blut-Liquor-Schranke wird vom Bakteriophagen zwar durchbrochen, aber auch bei hoher Phagenkonzentration im Blut finden sich im Liquor nur kleine Mengen, ebenso in der Galle, im humor aquaeus und in den blutfreien Körperräumen, wie Brust- und Bauchhöhle. In Harn und Galle vermochten auch Doerr und Grüninger (1922) intravenös einverleibte Coliphagen bei Kaninchen festzustellen, jedoch nur für kurze Zeit und in geringer Menge, die ihrerseits wieder von der Menge des zugeführten Lysins abhängt. Ein Uebertritt findet nur bei einer gewissen Mindestkonzentration des Phagen im Blut statt. Auch Kabeshima (1920) konnte 30 Minuten bis 16 Stunden nach der Injektion eines Shiga-Kruse-Phagen in die Ohrvene eines Kaninchens diesen in der Galle wiederfinden. Appelmans (1922) beobachtete eine Ausscheidung des subkutan verabreichten Bakteriophagen im Stuhl. Eine starke Ansammlung in Leber und Milz sahen Nungester und Watrous (1934) zwei Stunden nach intravenöser Applikation bei weißen Mäusen. Die Phagenmenge in diesen Organen betrug ein Vielfaches der im Blut nachweisbaren Konzentration. Während die Niere ebenso phagenreich gefunden wurde wie das Blut, ließen sich in Skelettmuskeln und Harn weniger Phagen nachweisen.

Die Verweildauer des Phagen im Organismus nach parenteraler Einverleibung ist weitgehend davon abhängig, ob er hier auf homologe Erreger trifft oder ob Blut und Organe frei von Keimen sind. Die folgenden Tierversuche wurden sämtlich an nicht infizierten Tieren ausgeführt, so daß diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf krankhafte Verhältnisse anwendbar sind. Der Angabe von Krestownikowa und Gubin (1925), die den Phagen nach 8½ Stunden in den Organen nicht mehr auffinden konnten, widerspricht das Untersuchungsergebnis von Appelmans (1922), der bei subkutan injizierten Meerschweinchen beobachten konnte, daß er erst im Laufe von 2 Tagen durch Nieren und Darm ausgeschieden wird und aus Blut und Organen nach 3 Tagen verschwindet, um nur in der Milz bis etwa zum 6. Tage nachweisbar zu bleiben. Werthemann (1922) untersuchte die Verhältnisse bei Meerschweinchen, Kaninchen und Fröschen. Bei Injektion eines Coliphagen fand er diesen bei den Warmblütern im Blute bis zum 5. Tage. Bei Fröschen war die Verweildauer eine längere,

nämlich bis 7 Tage. Das Verschwinden des Bakteriophagen aus dem Blut erfolgt nicht plötzlich, sondern kritisch nach den für kolloidal gelöste Eiweißkörper ermittelten Gesetzen. Versuche, eine Lysinvermehrung im Blute durch intravenöse Injektion der lebenden homologen Erreger hervorzurufen, gelang nicht, soweit sich letztere nicht im Blute vermehren. Die Entwicklung des Phagen ist also auch im Körper eng an die Anwesenheit der Bakterien geknüpft. Smirnow und Goldin (1931) arbeiteten mit einem Shiga-Kruse- und Flexner-Bakteriophagen. Nach subkutaner Injektion ließ er sich in Nieren, Lunge, Gehirn, Blut und Darm nur im Laufe von 24 Stunden finden. In der Leber fand man ihn noch nach 72 Stunden, in den Lymphdrüsen bis 13 Tage und in der Milz gar bis 17 Tage. Ueber ähnliche Ergebnisse berichtete auch Shitate (1931), der einen Coliphagen nach intravenöser Injektion bei Kaninchen in allen Organen nachweisen konnte. Aber schon 48 Stunden nach der Injektion war er nur noch in Pankreas und Milz aufzufinden, während Blut, Leber, Galle, Darmtrakt und Harn schon wieder phagenfrei waren.

Ueber die Wirkungsmöglichkeit des Phagen in der freien Blutbahn ist man heute noch geteilter Meinung. Einige Forscher halten es durchaus für möglich, daß bei genügender Konzentration des Phagen im Blut eine Auflösung der Erreger eintritt, während dies von anderer Seite als recht unwahrscheinlich angesehen wird. Die letztere Ansicht stützt sich auf die Tatsache, daß durch das Blut eine weitgehende Hemmung der Bakteriolyse bedingt wird, wobei aber die verschiedenartigen Phagenarten recht weitgehende Unterschiede aufzuweisen scheinen. So konnte sich Wolff (1926) von einer hemmenden Wirkung des normalen Blutes oder Blutserums auf einen Typhusbakteriophagen nicht überzeugen und stellte fest, daß der Vorgang der Lyse in einem mit Blutserum versetzten Medium kaum hinter dem in einer gewöhnlichen Bouillon zurücksteht. Er mußte jedoch einräumen, daß anscheinend Blut und Serum günstig auf die Entstehung resistenter Bakterienstämme einwirkten. Demgegenüber glauben Applebaum und Patterson (1936) sich von einer deutlichen hemmenden Wirkung des Blutes überzeugt zu haben. Zaytzeff-Jern und Meleney (1936) glaubten diese widersprechenden Befunde auf die Tatsache zurückführen zu können, daß Sera nur dann hemmend wirken, wenn sie nicht älter als 24 Stunden sind. Im übrigen läßt sich der Hemmungseffekt auch besser bei Körper- als bei Zimmertemperatur auslösen.

Die Auffassungen über den Mechanismus der Hemmungswirkung des Blutes weisen noch weitgehende Unterschiede auf. Eliava (1930), der sich in vitro von einer hemmenden Wirkung des Blutes nicht überzeugen konnte, nimmt an, daß die in die freie Blutbahn eingespritzten Bakteriophagen von den Leukozyten wie andere Fremdkörper fixiert und dann unwirksam gemacht werden. Andere Untersucher glauben dagegen an eine Bindung des Phagen an die kolloidalen Serumbestandteile. Nach Colvin (1932) beruht die Hemmung nur auf einer Verhinderung der Phagenvermehrung im Blut, dagegen soll keine spezifische Fixierung an das Serum erfolgen. Mutsaars (1933) endlich glaubt an keine direkte Beeinflussung des Phagen selbst, der unbeschädigt bleibt, sondern es wird vielmehr eine Fixation des Lysins an die Erreger durch das Serumalbumin-Molekül verhindert, das sich gleichsam in die Kontaktstelle zwischen Erreger und Bakteriophage legt.

Trotz mancher Unklarheiten in dieser Frage scheint die Typhusphagenhemmung im Blut doch ziemlich sicher zu sein und im Hinblick darauf, daß bald nach der Injektion des Phagen seine Speicherung in den „Körperfiltern" stattfindet — Klineberger (1931), Nungester und Watrous (1934) — und folglich eine zur Lyse notwendige Phagenkonzentration im Blut schwer zu erreichen ist, muß man feststellen, daß das Auftreten der Bakteriolyse im kreisenden Blut und in den Geweben zumindest außerordentlich zweifelhaft ist. Man wird also bei den mit Phagen erzielten Behandlungserfolgen bei Typhus und Paratyphus an die anderen Wirkungsmöglichkeiten des Filtrates denken müssen, so vor allem an eine Anregung der Phagozytose, vielleicht auch an einen vakzinotherapeutischen Effekt. In einer klinischen Untersuchung konnten Peragallo und Scuti (1936) schon nach einmaliger intramuskulärer oder peroraler Einverleibung spezifischer Phagen bei Typhuskranken eine sehr deutliche Steigerung der humoralen Abwehrkräfte des Körpers beobachten. Sowohl der bakterizide Titer des Blutes, wie auch sein opsonischer Index, stiegen unter dem Einfluß der Bakteriophagen direkt an und erreichten schon innerhalb der ersten beiden Krankheitswochen Höchstwerte, wie sie bei den unbehandelten Kranken, wenn überhaupt, erst allmählich nach 4 und 5 Wochen sich einstellten. Die Steigerung der Blutbakterizidie dürfte wohl vor allem auf die Wirkung der durch den Akt der Bakteriolyse in Freiheit gesetzten Bakterienproteine zu beziehen sein, so daß

hier nur von einer indirekten Phagenwirkung gesprochen werden kann.

Daß es sich bei diesen Vorgängen um eine rein unspezifische Wirkung von Nährbodenbestandteilen handeln soll, wie auch schon behauptet wurde, ist zumindest recht unwahrscheinlich, zumal von mehreren Untersuchern — Sonnenschein (1930), Peragallo und Scuti (1936) u. a. — ein früheres Verschwinden der Erreger aus den Ausscheidungen nach Phagenmedikation festgestellt wurde, was man wohl auf die Phagenwirkung beziehen muß. Die Bekämpfung der Typhuskeime im Darm muß in ähnlicher Weise angenommen werden, wie es bei den reinen Darmerkrankungen schon erwähnt wurde.

Bei der Phagenbehandlung des akuten Typhus bedient man sich häufig einer kombinierten Methode mittels parenteraler und peroraler Phageneinverleibung, wie sie auch von Sonnenschein (1938) geübt wird. Sonnenschein leitet die Therapie mit je einer intramuskulären Injektion von 2,0 ccm am ersten und zweiten Behandlungstage ein und schließt daran 7—10 perorale Phagengaben von etwa 10,0 ccm an. Gleichzeitig wird für eine ständige Zufuhr von Natr. bicarb. gesorgt, so daß der Urin dauernd alkalisch bleibt. Dies ist auch noch etwa eine Woche nach Behandlungsabschluß fortzusetzen. Wenn Sonnenschein auch keine Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der Applikationsform des Phagen beobachten konnte, so teilen Rutschko und Melnik (1932) mit, daß nach ihren Beobachtungen Mißerfolge der Behandlung vor allem bei peroraler Phagenanwendung eintraten, während sich bei der Subkutanbehandlung fast ausnahmslos gute Ergebnisse buchen ließen. Da auch zahlreiche andere Autoren der parenteralen Phageneinverleibung den Vorzug geben, im übrigen aber die nach subkutaner Injektion auftretenden Reaktionen im allgemeinen nicht störender sind als bei der Impf- und Serumtherapie, scheint es geboten, nicht auf die Injektion des Phagen zu verzichten.

Für die intravenöse Injektion eignen sich am besten gereinigte Phagen, wie sie Gernez und Breton (1933) mit gutem Erfolg anwandten. Solche, ihrer Eiweißbestandteile beraubten Filtrate, zeichnen sich durch das Fehlen einer Shockwirkung aus, wie sie beim intravenösen Gebrauch der üblichen ungereinigten Bouillonfiltrate häufig beschrieben wird und die insbesondere bei Kindern und bei großen Filtratmengen nicht völlig unbedenklich erscheint.

Wie bei Ruhr und Cholera, erweist sich auch beim Typhus eine frühzeitige Behandlung am wirksamsten. Sonnenschein ist sogar der Ansicht, daß eine frühzeitige energische Phagenbehandlung prophylaktisch die Abwehr einer chronischen Infektion zu erzielen vermag, wie sie sich in dem Zustandsbild des Dauerausscheiders darstellt. Ist es erst hierzu gekommen, dann sind die Aussichten für eine Behandlung schon um vieles ungünstiger, vor allem bei Dauerausscheidern, die ihre Typhusbakterien in der Gallenblase beherbergen.

Bei einer ausreichenden Phagenkonzentration im Blut wurde, wie schon erwähnt, von mehreren Forschern der Uebertritt parenteral einverleibter Phagen in die Gallenblase festgestellt, aber einige Untersuchungen über die Einwirkung der Galle auf den Typhusphagen machen es unwahrscheinlich, daß er hier in der Gallenblase eine Wirkung entfalten kann. Kline (1927) hatte sich zwar von einer hemmenden Wirkung der Galle auf Typhusphagen nicht überzeugen können, doch gibt Hauduroy (1925) an, daß die Galle selbst in kleinen Mengen die Eigenschaft hat, die Lyse von Typhusbakterien durch den homologen Phagen zu hemmen. Der Verfasser glaubt hiermit auch die Tatsache erklären zu können, daß Blutkulturen auf Gallenährböden infolge der in den Blutkulturen fast stets enthaltenen Bakteriophagen häufiger positiv sind, als Aussaaten auf gewöhnlicher Bouillon. Auch die Häufigkeit der Bakterienfunde in der Gallenblase soll sich auf diese Tatsache zurückführen lassen. Auch nach Applebaum und Patterson (1936) übt unverdünnte Ochsengalle auf Typhusphagen eine deutlich hemmende Wirkung aus.

Hieraus geht schon hervor, daß die Voraussetzungen für eine Entkeimung von Dauerausscheidern mittels Bakteriophagen außerordentlich ungünstig sind. Aber auch bei postoperativem Fehlen der Gallenblase können die Verhältnisse durch Auftreten antibakteriophager Stoffe im Blutserum und resistenter Bakterienformen ungünstiger gestaltet werden, so daß die Entkeimungsaussichten doch recht gering sind.

Versuche bei Tier und Mensch, durch perorale und parenterale Phagengaben eine Entkeimung durchzuführen, sind zum größten Teil auch negativ verlaufen, doch hat Sonnenschein bei Gebrauch seiner vorhin beschriebenen Behandlungsmethode einige schöne Erfolge erreichen können. Gut hat sich ihm auch die intraduodenale Phagenzufuhr bewährt, wobei der Phage mindestens ein- bis zweimal in Mengen von 10,0 bis 20,0 ccm durch die Duodenalsonde gegeben wird. Neben der ständigen Alkalizuführung ist für tägliche Darmentleerun-

gen, am besten mit Karlsbader Salz, zu sorgen. Die Behandlung kann nur stationär durchgeführt werden.

Bei reinen Harnausscheidern berichtet Lippelt (1938) über eine im Hamburger Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten durchgeführte Behandlungsmethode, die gute Erfolge bringen soll. Nach vorhergehender Alkalisierung des Harns durch perorale Alkaligaben erhält der Patient an etwa fünf aufeiandner folgenden Tagen je dreimal 2,0 ccm Typhusphagen per os; dann wird die Blase mittels Katheter entleert, mit Kamillentee gespült und mit 100,0 ccm Phagen gefüllt. Diese Behandlung wird zwei- bis dreimal wiederholt, bis der Harn steril ist.

Pest.

Die Behandlungsversuche der Pest mit Phagen sind nicht sehr zahlreich. Zum Teil liegt dies darin begründet, daß die Herstellung wirksamer Therapiephagen schwierig ist und große Erfahrung erfordert. Nach Couvy (1932) weist der Pestphage eine erhebliche Spezifität für bestimmte Pestbakterienstämme auf und läßt sich nur schwer durch Kulturpassagen an andere Peststämme anpassen. Es ist nicht selten der Fall, daß sich ein Phage in seiner lytischen Kraft gegen einen bestimmten Peststamm zwar steigern läßt, dabei aber seine Wirkung gegenüber anderen, früher von ihm lysierten Stämmen, einbüßt.

Diese Neigung der Pestphagen zur Stammesspezifität, die auch ein zunächst polyvalenter artspezifischer Phage durch Fortzüchtung mit einem bestimmten Peststamm erlangen kann, soll die oft recht unterschiedlichen Behandlungserfolge erklären. Da nicht in jedem Krankheitsfall vor der Behandlung eine Ermittlung der entsprechenden Erregerrassen möglich ist, und da durch derartige Vorarbeiten auch kostbare Zeit für die Behandlung verlorengeht, hat man versucht, Mischphagen mit großer Wirkungsbreite herzustellen. Am besten bewährte sich die Anpassung je eines Phagen an eine bestimmte Erregerrasse und dann Mischung der getrennt angeglichenen Lysine. Die Praxis hat gelehrt, daß die Verwendung solcher Mischphagen gegenüber den monovalenten oder auch bivalenten Phagen eine mehrfache Steigerung der Heilungsaussichten zur Folge hat.

Die Methode der Behandlung richtet sich ganz nach dem klinischen Krankheitsbild. Bei der Drüsenpest empfiehlt Couvy, am ersten Behandlgungstage je 2,0—3,0 ccm direkt in den Bubo und dieselbe Menge gleichzeitig subkutan in

seine Umgebung zu spritzen. Die gleiche Dosis folgt am zweiten Tage, während am dritten Tag nur eine Subkutaninjektion ausgeführt wird. Kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einem Rezidiv oder zur Ausbildung sekundärer Bubonen, dann soll es möglich sein, diese durch Anwendung eines anderen, gleichartig applizierten Phagen, zu beeinflussen. Estrade (1934) hält die kombinierte Behandlung durch Einimpfen des Phagen in den Bubo und Einspritzung großer Dosen Pestserum intravenös zur Zeit für die Methode der Wahl bei der Behandlung der Bubonenpest. In gewisser Weise widerspricht aber dieser auf eigenen Erfahrungen Estrades aufgebauten Ansicht ein von Naidu und Avari (1932) ausgeführter Tierversuch. Sie beobachteten, daß eine gleichzeitige intravenöse Serum- und Phagengabe bei Kaninchen schlechtere Behandlungsergebnisse ergab, als Serumgaben allein. Es handelte sich hierbei aber um eine künstlich erzeugte Pestseptikämie und nicht um Bubonenpest.

Bei septikämischer Pest wird der Phage in Dosen von 1,0 bis 5,0 ccm intravenös gespritzt, erforderlichenfalls am zweiten und dritten Tage noch einmal. Dabei ist eine sorgfältige Ueberwachung von Herz und Kreislauf notwendig sowie eine unterstützende Anwendung der gebräuchlichen Herz- und Kreislaufmittel. Nach Pons (1932) kommt es nämlich bei schweren septikämischen Fällen nach der Phageninjektion zu einer ausgesprochenen Bradykardie, die auf eine Toxinbeeinflussung des Myokards durch die lysierten Pestbakterien zurückgeführt wird.

Bei der Lungenpest hat man auch intrapulmonale Injektionen versucht, obgleich die bisherigen Verhandlungsversuche hierbei ebensowenig günstig waren, wie bei der Pestseptikämie.

Nach intravenöser Phageninjektion soll laut Pons eine deutliche Lyse der Pesterreger zu beobachten sein, wenn auch in weniger ausgeprägtem Maße als im Reagensglas. Der Nachweis hierfür wurde darin erblickt, daß nach der Injektion des Phagen weder aus dem Blut noch aus den Leistenrüsen eine Pestbakterienkultur zu gewinnen war. Der parenteral einverleibte Phage verbreitet sich bei den Kranken schnell im ganzen Organismus und kann 30 Stunden p. i. in höherer Konzentration als beim Gesunden in den Bubonen und im Blut nachgewiesen werden. Auch Couvy gibt an, daß der Organismus mitunter schon nach der ersten Injektion sterilisiert werden kann. Erst nach drei Tagen soll der Phage aus den Bubonen verschwinden.

Wenn man die herabgesetzte Wirkungsmöglichkeit des Phagen im Blut in Betracht zieht, dann muß es nach theoreti-

schen Ueberlegungen unwahrscheinlich sein, daß eine Auflösung der Pesterreger im Blutstrom des Pestkranken durch den Phagen stattfindet. Naheliegender ist es jedenfalls, das Verschwinden der Erreger auf eine beschleunigte Phagozytose durch die Leukozyten zurückzuführen. Ein Nachweis für die eine oder andere Ansicht läßt sich schwer führen. Villazon (1923) impfte zwei Ratten, die eine nur mit Pesterregern, die andere aber mit Erregern und Phagen. Beide Tiere starben im Verlauf von drei Tagen, aber bei der Sektion fand er, daß die mit Phagen behandelte Ratte geringere pathologische Organveränderungen und weniger Pesterreger aufwies, als das Vergleichstier. Darauf wiederholte er seinen Versuch an drei weißen Ratten und drei Meerschweinchen. Zwei Ratten erhielten Pestbakterien und Phagen, während die dritte zur Kontrolle diente. Alle drei Tiere starben wiederum, aber bei den beiden behandelten Tieren konnten im Gegensatz zur Kontrollratte keine Pesterreger in den Organen gefunden werden. Von drei gleichartig behandelten Meerschweinchen blieb ein mit Phagen behandeltes Tier am Leben, während das andere behandelte und das Kontrolltier starben; bei ersterem konnten jedoch bei der mikroskopischen Untersuchung nur vereinzelte Erreger gefunden werden, während das Kontrolltier zahlreiche Pestbakterien aufwies. Aus diesen Resultaten schloß Villazon, daß die Pestbakterien durch die lytische Wirkung des Bakteriophagen zerstört worden waren, und der Tod der behandelten Tiere lediglich auf das bei der Bakteriolyse freiwerdende Bakterientoxin zu beziehen sei. Ein eindeutiger Beweis für diese Annahme ließ sich jedoch nicht führen.

Doorenbos (1926) injizierte vier Ratten 2,0 ccm eines frisch bereiteten Antipestphagen subkutan, nachdem die Tiere vorher 0,1 ccm einer Kulturbouillon des Bact. pestis ebenfalls subkutan erhalten hatten. Vier Vergleichstiere erhielten nur 0,01—0,1 ccm Pestkultur ohne Phagen. Während diese Tiere nach 3—4 Tagen starben, blieben die mit Phagen behandelten Tiere alle am Leben. Gleichartige Versuche von Compton (1928) und Flu (1929), sowie Naidu und Avari (1932) an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen verliefen negativ.

Offenbar ist es bei dieser Versuchsanordnung auch nicht möglich, näheren Einblick in den Wirkungsmechanismus des Pestphagen zu erhalten. Flu (1929) injizierte Küken zuerst eine Pestkultur und dann homologe Phagen intravenös. Die Pesterreger sind für Küken apathogen. Es ließ sich in diesem Versuch keine Auflösung der im Blutstrom der Tiere kreisenden Erreger nachweisen, denn sie ließen sich über längere Zeit

hin unverändert aus dem Blute wiedergewinnen. Dieses Resultat spricht auch dafür, daß das Verschwinden der Pesterreger aus dem Organismus nach Phagenmedikation nicht auf eine Auflösung der letzteren durch den Bakteriophagen zurückgeführt werden darf.

Bisher ist der Phage zu einer prophylaktischen Anwendung bei der menschlichen Pest nicht gelangt, aber in diesem Zusammenhang verdient ein Tierversuch von Flu (1929) Erwähnung, der einen guten Einblick in die Wirkungsmöglichkeit der Filtrate gibt. Flu stellte mittels maximal aktiver Bakteriophagen aus höchst virulenten Pestbakterien Extrakte her, die er weißen Ratten in Dosen von 0,5, 1,0 und 1,5 ccm dreimal mit Zwischenpausen von 4—5 Tagen subkutan injizierte. Lokale oder andere Reaktionen ließen sich nach der Injektion im Gegensatz zu früheren Versuchen mit wässerigen Extrakten aus Pestbakterien nicht feststellen. Etwa 21 Tage nach der Impfung erhielten die Ratten eine vierzigfache tödliche Pestbakteriendosis. Von den 30 vorbehandelten Tieren starben zwei, von den nicht geimpften Kontrolltieren alle an akuter Pest. In einer zweiten Versuchsreihe starben von 27 geimpften Tieren drei, von 20 unbehandelten aber wiederum alle. Gleiche Versuche mit Meerschweinchen ergaben nicht so gute Ergebnisse, woraus zu entnehmen ist, daß nicht alle Lebewesen sich gleichgut immunisieren lassen. Da aber der Mensch sehr viel weniger empfänglich für die Pest zu sein scheint als Meerschweinchen, besteht die Aussicht, daß er sich vielleicht ebensogut wie die Ratten gegen die Infektion wird schützen lassen.

Der Impfstoff enthält keine lebenden Erreger und die Einspritzung von 1,0 ccm des Lysates, das die gelösten Bakterienleiber von mindestens 26 Milliarden Pesterregern enthält, löste beim Menschen nur sehr geringe lokale, aber keine allgemeinen Reaktionen aus, so daß ein Impfversuch ohne große Bedenken gewagt werden könnte.

Die Schutzwirkung dieser Lysate kann, worauf auch Flu hinweist, nicht direkt auf ihren Gehalt an Bekteriophagen bezogen werden, vielmehr scheint hier das Bakterienprotein die Hauptrolle zu spielen, das beim Vorgang der Lyse zu einer Substanz verändert wird, die ihre antigenen Eigenschaften beibehält, ihre reaktionserregenden aber zum größten Teil verloren hat. Vielleicht eröffnen sich durch Anwendung solcher bakteriophager Impfstoffe neue Aussichten für die prophylaktische Bekämpfung der Pest.

Colliinfektionen.

Die Bekämpfung von Colliinfektionen durch Bakteriophagen ist eine Aufgabe, die vor allem in den Bereich der Urologie fällt. Andere auf das Bact. coli zurückgehende Erkrankungsformen, wie die Cholecystitis, Peritonitis, Colisepsis usw. spielen ihrer Häufigkeit nach keine große Rolle und eignen sich von vornherein auch nicht so für die Phagenbehandlung, so daß im folgenden vor allem von den Harninfektionen die Rede sein wird.

Die Voraussetzungen für eine Bakteriophagenwirkung in den abführenden Harnwegen scheinen schon von vornherein günstiger zu sein, als die in Darm, Geweben oder Blutkreislauf. Eine Beeinträchtigung der Phagenwirkung könnte in erster Linie vom Harn erwartet werden. Einmal im Sinne einer Hemmung der Bakteriophagie durch die im Harn enthaltenen Stoffe, zum anderen aber durch die ständige Verdünnung, welcher die in die Harnwege eingebrachten Phagen ausgesetzt sind. Schließlich ist auch an eine ungünstige Beeinflussung der Phagenwirkung in den entzündeten Wandungen des Harntraktes zu denken, die sich auf die Anwesenheit eitriger Exsudate beziehen läßt.

Der Harn an sich scheint keinen ungünstigen Einfluß auf die Wirksamkeit des Phagen auszuüben, vielmehr konnten Bronfenbrenner und Hetler (1933) zeigen, daß die lytische Wirkung des Coli-Phagen durch Zusatz von Harnstoff zum Nährboden eine bedeutende Steigerung erfährt. Aber im selben Sinne, wie es beim Ruhrphagen schon dargelegt wurde, spielt die H-Ionenkonzentration des Urins eine bedeutende Rolle für den Vorgang der Bakteriolyse. Scheidegger (1923) fand, daß das Bact. coli sich in einer sauren phagenhaltigen Bouillon (pH 4,5) ungestört zu entwickeln vermag. Das lytische Prinzip ist zwar neben dem Erreger vorhanden, erfährt aber weder eine Vermehrung noch eine Verminderung und die Colibakterien nehmen keine neuen auf Phagenwirkung zurückführbaren Eigenschaften an. Wird nun durch Hinzufügen von Alkali eine neutrale bis schwach alkalische Reaktion hergestellt, so kommt das bisher gehemmte Bakteriophagenphänomen schnell ingang, und die völlig unbeeinflußten Erreger verfallen der Auflösung. Eliava und Pozerski (1921) geben an, daß die Wirkungsstärke des Coliphagen am größten bei alkalischer Reaktion (pH 8,5), am schwächsten bei saurer (pH 6,8) und mäßig bei neutraler Reaktion (pH 7,5) ist. Hieraus ergibt sich die für die Praxis leicht zu erfüllende Forderung:

Bei der Phagenbehandlung muß der Urin stets deutlich alkalisch gehalten werden.

Marcuse (1923) und Larkum (1926) haben in mehrfachen Versuchen nachgewiesen, daß nach Einbringen von Colierregern in die Blase diese im Verlauf einiger Tage durch Einspritzen von homologen Phagen wieder zu entfernen sind, während die Kontrolltiere noch weiterhin ihre Colibakterien in der Blase behielten. Bei der Behandlung menschlicher Infektionen sind von vornherein wohl kaum jemals so optimale Vorbedingungen für die Phagenwirkung zu erwarten, wie sie im Tierversuch hergestellt werden konnten. Das gilt besonders für alle jene Zustände, die als Nierensteine, Nierenabszesse, Hydronephrose usw. schon ausgedehntere pathologische Veränderungen im Harntrakt im Gefolge haben. Bei ihnen sind die Erfolge der Phagenbehandlung auch nur mäßig und das eigentliche Anwendungsgebiet umfaßt die unkomplizierten Cystitiden und Pyelitiden. Aber auch bei ihnen sind Schwierigkeiten vorhanden, die vor allem in der Bereitstellung wirksamer Phagen liegen, was als Grundforderung einer erfolgversprechenden Behandlung anzusehen ist.

Frisch (1936) stellte fest, daß im Verhältnis zu der großen Zahl von Coliinfektionen des Harntraktes sich nicht oft ein Colistamm findet, der von vornherein für einen Bakteriophagen empfindlich ist. So konnte er unter 317 Colistämmen, die er aus dem Harn oder Eiter von Patienten mit Cystitis, Pyelitis, Hydronephrose, Pyonephrose, Prostataabszeß, Nierenabszeß oder Perinephritis gewonnen hatte, nur bei 68 (21,4 Proz.) eine mehr oder weniger starke Lysosensibilität nachweisen. Bei diesen Versuchen standen ihm 18 verschiedene aus dem Stuhl von Darmkranken, Hühnerkot, Abwasser oder infizierten Urinen hergestellte Coliphagen zur Verfügung. Eine Lösung der Erreger ließ sich jedoch fast immer dann erzielen, wenn eine Anpassung der Phagen in Kulturpassagen mit den entsprechenden Erregern erfolgte. Larkum (1926) gab an, daß in 74 untersuchten chronischen Fällen 67 mal resistente und nur in 7 Fällen lysogene Bakterien gefunden wurden, während in den akuten Fällen die Verhältnisse günstiger lagen. In 25 Proz. aller untersuchten infizierten Urine ließ sich ein natürlicher Phage nachweisen, der leicht lösbare Colistämme zu vernichten vermochte; es handelte sich hierbei aber fast ausschließlich um akute Erkrankungen. Gehen diese Fälle in den chronischen Zustand über, dann sollen die Phagen aus dem Harn verschwinden, indem die Erreger ihre Lysosensibilität verlieren und resistent werden. Krueger, Faber und Schulz (1930)

fanden unter 77 chronischen Fällen 42mal resistente Erreger. Es bestehen also ohne Frage schon von vornherein, wenigstens im Hinblick auf die Bereitstellung passender Phagen, bei den chronischen Fällen ungünstigere Voraussetzungen als bei den akuten, vor allem dann, wenn nicht nur ein, sondern mehrere verschiedene Erregerstämme nebeneinander im Harn vorkommen, die jedesmal einen eigenen Phagen erfordern.

Das Vorhandensein resistenter Erreger im Harn bedeutete aber nur solange eine Einschränkung für die Behandlung, bis es gelang, durch geeignete Methoden virulente Phagen aus verschiedenartigen Ausgangsmaterialien herzustellen. Als unerschöpfliches Phagenreservoir hat sich das Abwasser erwiesen und bei geeigneter Behandlung der isolierten Phagen gelingt es fast immer, passende Therapiephagen zu gewinnen. Caldwell (1928) gelang es unter 100 infizierten Urinen nur in 9 Fällen nicht, mit seinen aus Abwässern isolierten Bakteriophagen eine Lyse herbeizuführen, während Voß (1929) unter ebenfalls 100 Fällen chronischer Cystopyelitis nur in 5 Fällen Colierreger fand, die mit seinen aus Faulkammerinhalt hergestellten Phagen in vitro keine völlige Lyse ergaben. Trotzdem ist man heute nicht in der Lage, wie Cowie (1932) auf Grund seiner Erfahrungen angibt, im Gegensatz zu den Staphylokokkenphagen einen brauchbaren polyvalenten Mischphagen zu erhalten, der für die Mehrzahl der Harninfektionen passend wäre. Alle phagenhaltigen Filtrate sind zwar polyvalent in dem Sinne, daß sie auf mehr als einen Colierregerstamm wirken, aber in vielen Fällen wird man erst nach längerer Suche den pasesnden Bakteriophagen finden können, dessen Wirkungsstärke gegen den betreffenden Colistamm erhöht werden kann, so daß er therapeutisch brauchbar wird. Ist dieses aber geglückt, dann, so meint Cowie, kann man auch mit dem Behandlungserfolg rechnen. Die Phagenbehandlung der Coliinfektion benötigt also mehr als jede andere Erkrankung eine enge Zusammenarbeit von Klinik und Laboratorium.

Die heutige verbesserte bakteriologische Technik, die es ermöglicht, für nahezu alle Colibakterien virulente Phagen zu finden, beseitigt aber nicht alle Schwierigkeiten, die bei der Behandlung von Harninfektionen auftreten können. Auch bei der Verwendung hochvirulenter Therapiephagen kommt es in einer wechselnden Prozentzahl der Fälle zur Ausbildung phagenresistenter Sekundärkulturen. Diese Eigenschaft, gegen die Phagenwirkung widerstandsfähige Formen zu bilden, die trotz Phagenanwesenheit ruhig weiterwachsen können, scheint gerade dem Colierreger eigen zu sein. Das Auftreten von Sekundärkulturen wird begünstigt, einmal durch zu gering wirk-

same Phagen, bei Hinderung an sich hochvirulenter Phagen durch ungünstige Umweltverhältnisse und zu geringe Konzentration des zugeführten Lysins. Nach Wehrbein (1935) soll der Phage daher in möglichst großen Quantitäten und so konzentriert wie angängig an den Infektionsherd herangebracht werden, denn in jedem Fall muß auch mit der ständigen Verdünnung durch den sich neu bildenden Harn gerechnet werden. In gewissem Umfang kann dem natürlich durch Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr des Patienten vor der Behandlung und völliger Abstinenz während dieser entgegenwirkt werden. Auf der anderen Seite kann auch durch Verminderung der Keimzahl durch Spülungen der Harnwege, wie sie Zdansky (1925) und Lippelt (1938) vorschlagen, ein günstigeres Verhältnis zwischen Phagen und Erregern geschaffen werden. Niemals dürfen solche vorbereitenden Spülungen aber mit Desinfizientien durchgeführt werden, denn sie vermögen auch in geringer Konzentration den Phagen bis zur Wirkungslosigkeit zu schädigen. Aqua dest. oder Kamillentee sind geeignete Spülflüssigkeiten, letzterer noch besonders dadurch, daß er entzündungswidrig zu wirken vermag und so dem Phagen ein günstigeres Wirkungsmilieu schafft. Da eitrige Exsudate die Phagenwirkung weitgehend zu hemmen vermögen, und die Colibakterien in einer stark entzündeten Wandung, beispielsweise der Harnblase, wahrscheinlich gut gegen die Phagenwirkung geschützt sind, ist zu erwägen, ob der eigentlichen Phagenbehandlung nicht eine solche mit entzündungswidrigen Mitteln vorausgehen soll. Bisher ist eine solche in größerem Umfange nicht versucht worden.

Wehrbein (1935) glaubt, daß ein Erfolg nur dann zu erreichen ist, wenn die Zuführung des stark aktiven Phagen in großer Menge innerhalb weniger Stunden eine völlige Auflösung der Bakterien in den Harnwegen hervorruft. Ist das nicht der Fall, dann erscheint ihm eine nochmalige Behandlung aussichtslos. Caldwell (1928) indessen erteilt bei Resistentwerden der Erreger nach dem ersten Behandlungsversuch den Rat, aus Abwasser oder anderen Ausgangsstoffen einen neuen Phagen zu gewinnen und mit diesem dann eine nochmalige Behandlung zu versuchen. In manchen Fällen soll es dann möglich sein, doch noch einen Erfolg zu erzielen. Als ein solcher kann letzten Endes nur die erreichte völlige Sterilität des Harns angesehen werden, aber in vielen Fällen muß man sich mit einer nur klinischen Heilung oder Besserung begnügen.

Welche Vorgänge hierbei maßgebend sind, das vermögen Untersuchungen von Zdansky (1925) und Dimtza (1927)

aufzuklären. Zdansky beobachtete bei ständigen bakteriologischen Harnkontrollen eines mit Phagen behandelten Patienten, daß innerhalb der ersten 4½ Stunden nach Einbringen des Phagen in die Blase ein starkes Absinken der Keimzahl eintrat, wobei die entzündlichen Elemente eine Vermehrung zu erfahren schienen. Aber schon drei Stunden nach Beginn der Phagenwirkung gelang die Isolierung lysoresistenter Bakterienformen und in der Folgezeit stieg die Keimzahl dann auch wieder an. Aber trotz der mißlungenen Sterilisation des Harns war dieser am Tage darauf weniger trübe und enthielt weniger Leukozyten und kulturell nur spärliche Bakterien. Eine zweite Phageninstillation nach 24 Stunden änderte dann das Bild nicht mehr wesentlich. Der Patient fühlte sich wohler und der Harn war keimärmer als vor der Behandlung, was während der darauffolgenden dreiwöchigen Beobachtungszeit unverändert so blieb. In diesem Fall war also das Ziel einer bakteriologischen Heilung zwar nicht erreicht, aber eine wesentliche Besserung des Zustandes doch erzielt worden. Es waren zwar phagenresistente Erreger im Harn zurückgeblieben, aber diese schienen weniger pathogen zu wirken als die Ausgangskulturen und waren ihrer Zahl nach auch bedeutend verringert. Dieser Keimverminderung und -veränderung schreibt Hoder (1935) die Hauptrolle bei der Phagenbehandlung zu, da es dem Körper nunmehr von sich aus gelingen kann, der Infektion Herr zu werden. Im übrigen bleibt in diesem Zustand immer noch die Möglichkeit bestehen, worauf Zdansky (1925) hinweist, mit den üblichen Desinfizienten eine völlige Befreiung des Harns von den verminderten und veränderten Colierregern herbeizuführen.

Unter den Behandlungsmethoden der Harninfektionen mit Phagen steht an erster Stelle die intravesikale bzw. intrarenale Einverleibung des Filtrates. Diese erfolgt nach Katheterisierung der Blase und Spülung mit steriler Flüssigkeit (ohne Desinfizientien) mittels einfachem weichen Katheter. Der Patient soll einige Stunden vor der Behandlung keine Flüssigkeit zu sich nehmen und auch nach der Einverleibung des Phagen diese Beschränkung fortführen, um eine Verdünnung des Filtrates möglichst zu vermeiden. Die in die Blase eingeführte Phagenmenge soll, falls die Blasenkapazität dies zuläßt, 50,0 ccm nicht unterschreiten, während für das Nierenbecken 4,0 bis 8,0 ccm genügen. Den eingefüllten Phagen soll der Patient möglichst lange bei sich behalten, um so eine recht intensive Phagenwirkung zu ermöglichen. Nach 3—4 Tagen kann die Behandlung dann noch einmal wiederholt werden.

Als wichtiger Grundsatz muß immer die sorgfältige Alkalisierung des Harns durchgeführt werden, die schon acht Tage vor Behandlungsbeginn durch perorale Alkaligaben und basenreiche Nahrung zu beginnen und noch wenigstens eine Woche nach Behandlungsabschluß fortzusetzen ist. Ambulant behandelte Patienten können dazu angeleitet werden, mit Lakmuspapier die ständige Alkalität ihres Urins selbst zu überprüfen.

Die intravesikale oder intrarenale Phagenzuführung erfolgt unter der Vorstellung, die Colikeime in den Harnwegen zur Auflösung zu bringen. Diese Behandlung kann durch perorale oder parenterale Phagengaben erweitert und unterstützt werden. Sonnenschein und Lippelt geben neben der Blaseninstillation zweimal je 2,0 ccm Bakteriophagen intramuskulär und je 20,0 ccm per os und dann anschließend nur noch an drei Tagen 20,0 ccm per os. Andere Autoren, beispielsweise Cowie und Hicks (1932) geben neben der Instillation an drei alternierenden Tagen nur 2,0 bis 3,0 ccm Phagen unter die Haut des Armes, setzen diese Behandlung bei nicht gleich eintretendem Erfolg auch noch weiter fort. Aehnlich verfahren Dalsace (1926), Pikkarainen (1933) und andere.

Ob diese peroralen und parenteralen Phagengaben ebenfalls im Sinne einer Bakterienauflösung in den Harnwegen wirken, erscheint doch sehr fraglich. Zunächst müßte jedenfalls eine Ausscheidung des Phagen nach dieser Einverleibung durch die Niere erfolgen. Nach Klieneberger (1931) erweist sich die normale Niere als ziemlich undurchlässig für Phagen, so daß nach Einverleibung nur geringe Mengen im Urin gefunden werden konnten. Ein Uebertritt von Phagen in den Urin findet nach Doerr und Grüninger (1922) nur bei einer gewissen Mindestkonzentration im Blute statt. Auch Krestownikowa und Gubin (1925) fanden den subkutan injizierten Phagen nur in minimalen Mengen im Harn wieder, desgleichen glaubt Appelmans (1922), eine Ausscheidung durch die Niere festgestellt zu haben. Shitate (1931) fand drei Stunden nach intravenöser Injektion den Phagen bei dreien von fünf Kaninchen im Harn wieder, während Chiofalo (1933), von dem die neuesten Untersuchungen stammen, angibt, daß der subkutan injizierte Phage bereits nach 12 Stunden in beträchtlichen Mengen im Harn erscheint und später an Menge abnimmt, um nach 48 bis 72 Stunden aus dem Harn zu verschwinden. Der gesunden Menschen peroral zugeführte Phage erscheint nur in geringen Mengen und für kurze Zeit im Harn, während ein pathologischer Zustand der Harnwege den

Uebergang des Bakteriophagen in den Harn zu begünstigen scheint.

Nach diesen Untersuchungen erscheint also der Phage nach verschiedenartiger Einverleibung in den Harnwegen, aber nur in einer Menge, die schwerlich für das Auftreten der Bakteriolyse ausreichend ist. Man wird hier also an eine Allgemeinwirkung des Phagen denken müssen, die von Krueger, Faber und Schulz (1930) als unspezifische, von anderer Seite aber als Vakzinewirkung angesehen wird. Der Gedanke einer unspezifischen Wirkung ist deswegen nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, weil die unspezifische Therapie bei den Harninfektionen schon mit Erfolg angewandt wurde. Cowie (1922) gelang es beispielsweise, mit einer subkutanen Injektion von 3,0 ccm Pferdeserum in manchen Fällen von Cystitis eine Sterilität des Urins zu erreichen. Trotzdem glaubt er aber, die Erfolge bei der Phagenbehandlung in erster Linie dem Phagen selbst zuschreiben zu müssen; denn die Behandlungsergebnisse waren immer gleich gut, ob der Proteingehalt des Filtrates nun groß oder sehr gering war und ob eine Reaktion auf die Phageninjektion folgte oder nicht. Im übrigen berichten Marmier und Grysez (1935) über die Verwendung eines durch Elektrophorese gereinigten und seiner Eiweißsubstanzen beraubten Phagen, dessen Einspritzung bei Colicystitiden, die vorher jeder Behandlung mit Autovakzinen getrotzt hatten, einen verblüffenden Einfluß auf den Rückgang aller quälenden Symptome auslöste. Danach ist also die unspezifische und vakzinotherapeutische Wirkung des phagenhaltigen Filtrates bei den Harninfektionen nur gering einzuschätzen und man muß annehmen, daß die Heilwirkung vorwiegend auf seinem Gehalt an Phagen zu beziehen ist.

Neben der reinen Phagenbehandlung muß noch eine Therapieform erwähnt werden, auf deren Möglichkeit schon vorhin hingewiesen wurde, und die es sich zum Ziele setzt, etwa noch nach der Phagenbehandlung zurückbleibende Erreger — es handelt sich hier meistens um resistente Keime — durch andere Maßnahmen zu beseitigen. Eine solche Methode gibt Mac Neal (1931) an. Zunächst wird der Patient unter leichter Diät und starker Flüssigkeitszufuhr zu Bett gelegt und durch vierstündliche Kaliumzitratgaben die Reaktion des Urins nahe an den Nullpunkt gebracht. Während dies geschieht, wird im Laboratorium ein geeigneter Phage durch Kulturpassagen an den Erregerstamm des Kranken angepaßt. Ist diese Arbeit abgeschlossen, dann beginnt die eigentliche Behandlung mit subkutanen Injektionen von 0,5, 1,0 und 2,0 ccm an aufeinander-

folgenden Tagen. Am zweiten oder dritten Tage bringt man durch einen kleinen weichen Katheter ungefähr 10,0 ccm des mit 100,0 ccm steriler Kochsalzlösung verdünnten Filtrates in die Blase ein, das der Kranke möglichst lange bei sich behalten soll. Dann erhält der Patient wieder unter sorgfältiger Kontrolle der Harnreaktion seine übliche Diät mit viel Flüssigkeit. 48 Stunden und noch einmal 5 Tage nach der letzten Blaseninstillation wird eine bakteriologische Urinuntersuchung gemacht, bei der noch gewöhnlich einige lebende Bakterien nachzuweisen sind. Jetzt werden ungefähr 100,0 ccm destilliertes Wasser mit 10,0 ccm einer einprozentigen Silbernitratlösung in die Blase eingebracht und dasselbe noch einmal nach 24 Stunden wiederholt. Zwei Tage nach der letzten Silbersalzbehandlung wird eine bakteriologische Harnuntersuchung gemacht, der Patient darf aufstehen und die Alkalibehandlung wird auf eine solche mit Phosphorsäure umgestellt. Bei einer abschließenden Harnkontrolle nach zwei bis drei Wochen soll der Urin dann, wie Mac Neal versichert, steril sein.

Ganz kurz nur soll erwähnt werden, daß der Coliphage auch bei einigen anderen Infektionen Anwendung gefunden hat. So behandelte David (1929) mit angeblich gutem Erfolg akute und chronische Gallenblasenentzündungen mit Bakteriophagen. Der Phage wird in lauwarmer alkalischer Lösung in Einzeldosen von etwa 5,0 ccm per os gegeben und gleichzeitig durch Anwendung von Darmeinläufen für eine schonende Darmentleerung gesorgt. Die Behandlung soll solange fortgesetzt werden, bis ein Erfolg sichtbar wird. Alle anderen Arzneimittel, insbesondere Desinfizientien, sind während der Phagenbehandlung abzusetzen.

Nach Kline (1927) und Applebaum und Patterson (1936) bleibt der Coliphage in seiner Wirkung fast als einzigster Bakteriophage von der Galle unbeeinflußt. Applebaum und Mac Neal (1931) vermochten keinen hemmenden Einfluß des Eiters, wie er vor allem beim Staphylokokkenphagen beschrieben wird, festzustellen und so erscheint es denn durchaus möglich, daß eine Wirkung des Coliphagen am Orte der Entzündung einsetzt. Die Schwierigkeit der Behandlung dürfte aber wohl vor allem darin begründet sein, daß die bakteriologische Identifizierung des jeweiligen Erregerstammes, welche die Voraussetzung für eine spezifische Therapie bildet, bei Entzündungen der Gallenblase auf Schwierigkeiten stößt.

Schließlich hat man auch den Versuch gemacht, den Coliphagen in Verbindung mit chirurgischen Maßnahmen bei Peritonitis nach Darmperforation u. a. zu verwenden. Ein von

Walker (1929) in dieser Richtung ausgeführter Tierversuch hat durchaus günstige Ergebnisse gezeitigt. Dieser Autor rief bei 72 Mäusen durch intraperitoneale Injektion von 0,2 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur des Colibakteriums eine Peritonitis hervor. Die eine Hälfte der Tiere erhielt sofort danach 0,5 ccm Coliphagen ebenfalls intraperitoneal, während die andere Hälfte nur 0,5 ccm einer sterilen Bouillon erhielt. Von den mit Phagen behandelten Tieren blieben 58 Proz. am Leben, von den mit Bouillon gespritzten nur 11 Proz. Ein gleich gutes Resultat ließ sich auch bei subkutaner Phageninjektion in die Rückenhaut der Tiere erzielen. Diese Befunde wurden von Zaytzeff-Jern, Harvey und Meleney (1932) bestätigt. Auch sie fanden bei den phagenbehandelten Mäusen keinerlei Anzeichen einer Peritonitis, während der Phage aus Blut und Geweben wiedergewonnen werden konnte. Die Schutzwirkung ließ sich jedoch in diesem Versuch nur dann zeigen, wenn die Phageninjektion nicht länger als 15 Minuten nach der Infektion erfolgte.

Beim Menschen hat man bisher lediglich Spülungen der Peritonealhöhle mit Phagen nach operativer Eröffnung und chirurgischer Versorgung des Defektes angewendet, worüber Fredmann (1933) berichtete; der Erfolg war gut. Razemon (1929) machte den Vorschlag, die nach Laparatomien so häufig auftretenden Lungenkomplikationen, die auf ein Einwandern der im Peritonealraum ausgestreuten Keime auf dem Blut- und Lymphwege in die Lunge zurückgeführt werden, durch Einbringen von Phagen in die Bauchhöhle zu bekämpfen. Der Autor hält dieses Vorgehen für erfolgversprechend, da ein in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eingebrachter Phage bereits nach 15 Minuten im Lungengewebe nachweisbar wurde.

Mac Neal (1934) hat Versuche mit Phagen bei Colibakteriämien angestellt und fordert, da er sich von günstigen Erfolgen glaubt überzeugt zu haben, zu weiteren Untersuchungen auf. Die Colierreger, die genügend Virulenz besitzen, um eine Septikämie hervorzurufen, sollen sich der Phagenwirkung gegenüber im allgemeinen empfindlicher erweisen, als die in Blase und Darm vorkommenden Keime. Es ist danach also nicht schwer, geeignete Phagen für diese Zwecke herzustellen. Als Einverleibungsform kommt die intravenöse Injektion in Frage, die jedoch bei Verwendung der gewöhnlichen Bouillonfiltrate infolge der oft auftretenden starken Reaktionen nicht ungefährlich ist. Der Autor empfiehlt daher die Verwendung eines auf Asparaginnährböden gezüchteten Bakteriophagen, der kaum Reaktionen auslöst. Ueber das genauere therapeutische

Vorgehen bei der Coliseptikämie wird alles Notwendige bei den Staphylokokkenbakteriämien gesagt werden.

Der Tierversuch hat, entgegen Mac Neals Erfahrungen beim Menschen, keinen günstigen Einfluß der Phagenanwendung erkennen lassen. Eliava (1930) infizierte Kaninchen durch intravenöse Injektionen mit den kleinsten tödlichen Mengen einer 18stündigen Coli-Bouillonkultur. Der Tod der infizierten Tiere trat innerhalb von drei bis vier Tagen ein. Die intravenöse Injektion verschiedener Mengen von Coliphagen (5,0 ccm unverdünnt und Verdünnungen hiervon bis zu 1 : 800 000) in verschiedenen Zeitabständen nach der Infektion bewirkte keinerlei Heilwirkung. Eine Schutzwirkung gegen die tödliche Coliinfektion ließ sich nur erzielen, wenn Bakterien und Phagen vorher in vitro gemischt wurden, und sei es auch nur für ganz kurze Zeit. Hier handelte es sich offenbar aber nur um eine Neutralisierung der Erreger in vitro, während eine solche in vivo nicht vonstatten ging.

Es muß in diesem Zusammenhang aber auf einen Einwurf d'Herelles hingewiesen werden, der mehrmals betont hat, daß künstlich hervorgerufene Tierinfektionen keine ausreichende Grundlage für immunologische und therapeutische Folgerungen bilden können. Das gilt vor allem dann, wenn es sich um Infektionen handelt, die bei dem benutzten Versuchstier auf natürlichem Wege nie zustande kommen. Denn künstlich hervorgerufene Infektionen brauchen nicht notwendigerweise dieselben Verhältnisse zu schaffen, die während einer auf natürlichem Wege entstandenen Erkrankung vorliegen. Diese von anderen Immunforschern ziemlich allgemein anerkannte Ansicht, die den Wert des Tierexperiments überhaupt einschränkt, vermag unter Umständen die oft erheblichen Unterschiede zu klären, die auch in Bezug auf die Wirksamkeit der Phagentherapie in den Ergebnissen der klinischen und rein experimentellen Medizin bestehen.

Staphylokokkeninfektionen.

Eine Behandlung von Streptokokkenerkrankungen mit Bakteriophagen war bisher nur in recht beschränktem Ausmaße möglich, da es anscheinend schwierig ist, virulente und polyvalente Phagen gegen diese Erreger zu finden. Ganz im Gegensatz hierzu steht die Vielfältigkeit der für therapeutische Zwecke brauchbaren Staphylokokkenphagen, so daß reine Staphylokokkeninfektionen oder auch Mischinfektionen mit Bact. coli ein vielversprechendes Behandlungsgebiet darstel-

len. Alle Staphylokokkeninfektionen aus dem Gebiet der Dermatologie und Urologie, der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Ophthalmologie sind erfolgreich mit Phagen behandelt worden, und auch bei der Wundbehandlung, der Osteomyelitis, Bakteriämie und Meningitis wurde über günstige Ergebnisse berichtet.

Als ein großer Vorzug gegenüber andersartigen Infektionen, beispielsweise der Coliinfektionen, bei denen in jedem einzelnen Falle eine Angleichung des Therapiephagen an den Erregerstamm des Kranken nötig ist, hat sich bei den Staphylomykosen der Haut die Verwendung fertiger polyvalenter Mischphagen als möglich erwiesen, wie sie im Gratiaschen Phagen, der auf 80 verschiedene Staphylokokkenstämme wirksam ist, zur Verfügung stehen. Der Vorteil der Verwendung solcher fertiger Mischphagen liegt auf der Hand, denn man vermeidet damit zeitraubende bakteriologische Vorarbeiten. Nur in besonderen schwer beeinflußbaren und chronischen Fällen wird die Verwendung eines spezifischen Phagen empfohlen, unter Umständen auch die Bereitung eines Autophagen, wie Sauvé und Jaquemaire (1929) ihn in hartnäckigen Fällen mit gutem Erfolg zu verwenden pflegen. Bei Septikämien, Osteomyelitis oder Staphylokokkenmeningitis wird man jedoch auf die Bereitung eines spezifischen Phagen nicht in jedem Falle verzichten können.

Ueber die Methodik der Phagenanwendung bei den eitrigen Hautaffektionen bestehen keine einheitlichen Auffassungen. Allen Maßnahmen liegen aber die beiden Anwendungsmöglichkeiten: lokale Behandlung (Injektion in den Krankheitsherd oder Auflegen phagengetränkter Kompressen), oder Allgemeinbehandlung durch parenterale Phagenzuführung an einer vom Orte des Krankheitsgeschehens entfernten Stelle zugrunde.

So empfiehlt Larkum (1932) bei Furunkulose subkutane Injektionen von etwa 2,0 ccm an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Bei andersartigen Zuständen wie Akne, Sykosis vulgaris, impetigo contagiosa usw. wird diese Behandlung noch durch lokale Applikation phagengetränkter Kompressen ergänzt und unterstützt. Demgegenüber zieht Cipollaro (1931) die direkte Anwendung des Phagen am Krankheitsherd der subkutanen Injektion an entfernter Stelle vor und spricht letzterer nur eine unterstützende Wirkung zu. Bei nur allgemeinen subkutanen Injektionen sah der Autor nur dürftige Ergebnisse. Bei Furunkulose injiziert er den Phagen täglich in Dosen von 0,25—0,5 ccm in den Herd, bis dieser verschwindet. Daneben tritt die subkutane Einverleibung in täglichen Dosen

von 1,0 oder 2,0 ccm, je nach der Dauer der Erkrankung. Wird nur ein einzelner Furunkel behandelt, so genügen für gewöhnlich 3—4 Injektionen von etwa 20 ccm direkt in den Herd hinein. Bei Sykosis vulgaris wird der Phage nach Prüfung seiner spezifischen Wirksamkeit ebenfalls in mehrmaligen Injektionen zu je 1,0 ccm subkutan in den Arm gegeben und gleichzeitig mit feuchten Verbänden auf das infizierte Hautgebiet aufgelegt. Sauvé und Jaquemaire (1929) streben ebenfalls eine direkte Einführung des Phagen durch Injektion oder Spülung in den Krankheitsherd an. In allen Fällen, in denen eine örtliche Beeinflussung der Krankheitserreger nicht möglich ist, raten sie zu einer intravenösen Injektion. Bei chronischen Staphylokokkeninfektionen und Nachweis von Antiphagen im Blut bedienen sie sich nach Sensibilisierung des Organismus durch Eigenblutinjektionen eines Autophagen. Denselben Weg der Behandlung empfiehlt auch Raiga (1929).

Galli (1933) empfiehlt ebenfalls die Behandlung am Orte der Infektion. Der Bakteriophage wird bei Infiltraten in die Mitte und die Umgebung des Entzündungsherdes eingespritzt. Bei bereits eingetretener eitriger Einschmelzung empfiehlt sich zunächst Punktion mit einem kleinen Troikart oder einer ausreichend dicken Punktionsnadel und vorsichtiger Spülung der Abszeßhöhle mit Phagenflüssigkeit. Beim Herausziehen des Troikarts soll man einige Tropfen durch den Stichkanal ausfließen lassen, um eine Infektion des gesunden Gewebes zu verhindern. Anschließend werden noch einmal in die Umgebung des Herdes Phagen injiziert. Je zeitiger diese Behandlung einsetzt, desto eher ist auch die Heilung beendet.

Da die Injektion in einen eitrigen Prozeß im allgemeinen recht schmerzvoll zu sein pflegt, versetzt Jaquemaire (1930) das phaghaltige Filtrat mit einer 10proz. Novokainlösung. Doch darf das Anästhetikum erst kurz vor Anwendung zum Phagen hinzugefügt werden, weil letzterer sonst bei zu langer Einwirkung seine Wirksamkeit einbüßt.

Eine Schwierigkeit der Phagenanwendung bei den Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen liegt darin begründet, daß hier häufig Mischinfektionen mit Streptokokken, Pneumokokken, Anaerobiern usw. vorkommen, für die zum Teil bisher Bakteriophagen nicht gefunden werden konnten. Als hauptsächlichste Erkrankungen kommen hier für die Behandlung Furunkel des Gehörganges in Betracht, ferner Tonsillitiden, Fälle von Nasenkatarrh, verschiedene Abszesse, Zahnfisteln, Kieferosteomyelitis und Alveolarpyorrhoe, womit auch das Gebiet der Zahnheilkunde schon berührt wird. Die Applikationsart des Phagen

richtet sich ganz nach der Art des vorliegenden Falles und kann beispielsweise bei Furunkeln und Tonsillarphlegmonen in örtlichen Injektionen in den Herd bestehen; bei anderen Zuständen in Pinselungen, Gurgelungen, Einlegen phagengetränkter Tampons, aber auch in einer Allgemeinbehandlung in Form von subkutanen oder intravenösen Injektionen.

Die Erkrankungen aus dem Gebiet der Augenheilkunde, die einer Phagenbehandlung zugänglich sind, betreffen die verschiedenartigen eitrigen Affektionen der Augenlider, Hornhautulzera und andere Zustände. Hierbei fanden Injektionen in die Augenlider, Auflegen feuchter Kompressen und Eintropfen von Phagen in den Bindehautsack Anwendung. Während bei den durch Staphylococcus aureus verursachten Blepharitiden gute Erfolge zu erwarten sind, zeigen die durch das Vorhandensein verschiedener Begleitkeime ausgezeichneten Dakryozystitiden weniger gute Resultate und häufig auch Mißerfolge. Das Resultat der bakteriologischen Untersuchung vermag in jedem Fall schon eine ziemlich sichere Behandlungsprognose zu geben.

Der in einen Abszeß oder in eine Infiltration eingespritzte Phage bewirkt nach vorübergehender Lokalreaktion schnelles Verschwinden der Schmerzen, rasche Erweichung und Verflüssigung der nekrotischen Massen, leichte Entleerung des Eiters nach außen oder auch völlige Resorption des Herdes ohne Narbenbildung. Kommt es zu einem Durchbruch des Eiters nach außen, dann bildet sich im Gegensatz zum chirurgischen Vorgehen nur eine feine, nach einiger Zeit unsichtbar werdende Narbe. Bei der Behandlung hartnäckiger Furunkulosen wurde nach Verschwinden der Herde eine langdauernde Immunität beobachtet, die von den Autoren auf die Phagenwirkung bezogen wurde. Bei dem Versuch, den Mechanismus der Phagenwirkung bei den eitrigen Zuständen zu erklären, muß man auf einige Untersuchungen zurückgreifen, in denen das Verhalten des Staphylokokkenphagen in den Geweben geprüft wurde.

W o l f f (1926) untersuchte den Vorgang der Bakteriophagie in einem mit Blutserum versetzten Medium und fand, daß Staphylokokkenphagen in Serum gegenüber solchen in einer gewöhnlichen Bouillon kaum eine Veränderung ihrer Wirkung zeigen. M u t s a a r s (1933) stellte jedoch, während Blutplättchen keinen fixierenden oder zerstörenden Einfluß auf Staphylokokkenphagen ausüben, eine starke zeitweilige Hemmung durch normales Serum fest. Eine solche soll jedoch nur beim Aureus-, nicht beim Albustyp stattfinden. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch A p p l e b a u m und M a c N e a l

(1932), die Versuche über die Wirkung von unverdünntem Zitratblut, defibriniertem Blut und unverdünntem Blutserum auf den Staphylokokkenphagen anstellten. Dabei kamen sie zu dem Schluß, daß die verschiedenen Phagenstämme individuelle Unterschiede ihrer Beeinflußbarkeit aufweisen. Auch Zaytzeff-Jern und Meleney (1938) geben an, daß die Ergebnisse bei den einzelnen Staphylo- bzw. Streptokokkenstämmen variieren und das Hemmungsvermögen des Serums außerdem von der Stärke des Bakteriophagen abhängt. Aehnlich lautende Angaben liegen von Burkey (1933) und Applebaum und Patterson (1936) vor.

Taddei (1932) machte den Versuch, einen Staphylokokkenphagen an das Normalserum eines Pferdes zu gewöhnen. Er sah jedoch Erfolge nur bei einem stark verdünnten Serum (30 Proz.), wenn die Gewöhnung sehr langsam erfolgte. Eine gleiche Gewöhnung ist auch an andere Normalsera möglich, doch büßt der Bakteriophage dabei einen Teil seiner Virulenz ein, die nur durch mehrere Passagen wieder erreicht werden kann. Dieser Möglichkeit scheint aber ein praktischer Wert für die therapeutische Verwendung nicht zuzukommen, außerdem stehen Zaytzeff-Jern und Meleney (1936) auf dem Standpunkt, daß die Anwesenheit oder das Fehlen der hemmenden Serumbestandteile ohne Einfluß auf das Resultat der Behandlung lokaler Staphylokokkeninfektionen bleibt.

Eine große Bedeutung für den Behandlungseffekt schreiben aber manche Forscher dem Auftreten von Antiphagen im Serum zu. Solche Antiphagen lassen sich experimentell hervorrufen. Wird nämlich ein Kaninchen mehrmals mit intravenösen Phageninjektionen behandelt, so gewinnt das Serum des so behandelten Tieres neben den allgemeinen antibakteriellen Eigenschaften bald die Fähigkeit, lysinneutralisierende Stoffe zu bilden, die auf Phagen anscheinend ähnlich wirken wie Antitoxine auf Toxine. Auch bei gesunden Menschen gelingt es in zahlreichen Fällen, antilytische Stoffe im Serum nachzuweisen. Es handelt sich hierbei jedoch niemals um eine Spontanentwicklung, sondern in jedem Falle einer Antilysinentstehung muß auch der entsprechende Phage gleichsam als Antigen vorhanden gewesen sein. Rosenthal (1928) untersuchte die antibakteriophage Wirkung des Blutserums von Kranken, die an Coli- und Staphylokokkeninfektionen litten. Bei Fällen schwerer akuter Furunkulose war eine antiphage Wirkung des Serums nicht oder nur sehr schwach nachzuweisen. Bei chronischer Furunkulose wurde fast regelmäßig ein mehr oder weniger wirksamer antibakteriophager Stoff ge-

funden. Entsprechende Verhältnisse zeigten die Fälle mit Coliinfektionen. Auch Raiga (1930) stellte Beobachtungen bei 174 Kranken an, die an Staphylokokkenerkrankungen litten. In 111 Fällen, das sind 63,7 Proz., wurden Antiphagen gefunden, und zwar:

Antistaphylo- und Antistreptophagen	42 mal
Antistreptophagen allein	53 mal
Antistaphylophagen allein	16 mal

Die Antiphagengegenwart verzögert nach Raiga die Heilung und soll das Auftreten von Rezidiven begünstigen. Dabei soll die ungünstige Wirkung der Staphyloantiphagen schwächer sein als die der Streptoantiphagen, während die gleichzeitige Anwesenheit beider den ungünstigsten Einfluß auf die Heilung ausüben soll.

Maslakowetz und Kasarnowsky (1927) untersuchten die Frage, ob dem Anti-Bakteriphagen, wie verschiedentlich behauptet wurde, die Wirkung zukommt, die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabzusetzen und ihn gegenüber nachfolgenden Infektionen zu sensibilisieren. Die Untersucher behandelten Kaninchen mit einem Lysat von toxogenen Shiga-Kruse-Kulturen, bestimmten dann nach kurzer Zeit den Antilysintiter im Blut und infizierten die Tiere anschließend mit Dysenteriekulturen. Obgleich der Antilysintiter bei einigen Tieren nicht unbeträchtlich war, trat in keinem Fall eine Sensibilisierung des Organismus gegen die Ruhrerreger ein; die Kaninchen erlangten im Gegenteil durch die Antigenbehandlung eine Immunität. Nach Untersuchungen von Zaytzeff-Jern, Howes und Meleney (1934) hat die An- oder Abwesenheit von Antiphagen im Blutserum der Kranken keinerlei Einfluß auf den klinischen Effekt der Phagenbehandlung.

d'Herelle und Rakieten (1935) berichteten, daß es ihnen gelungen sei, eine Methode zur Angleichung eines polyvalenten Staphylokokkenphagen an ein künstlich hervorgerufenes Anti-Bakteriophagen-Serum zu finden. Der angepaßte Phage behält seine Polyvalenz und vermag auch nach Verlauf von 13 Monaten die Lysis geeigneter Bakterienstämme menschlicher Sera in Konzentrationen zu bewirken, die bestimmt andere Staphylokokkenstämme zu hemmen vermögen. Vielleicht kommt dieser Möglichkeit eine Bedeutung bei der Behandlung von Septikämien zu. Raiga (1930) empfiehlt übrigens, bei Nachweis von Antiphagen im Blut, den Organismus durch Eigenblutinjektionen zu sensibilisieren und für die Wirkung des zu therapeutischen Zwecken verabreichten Phagen

empfänglich zu machen. Dieselbe Methode wird auch von Sauvé und Jaquemaire (1929) sowie Halphen und Djiropoulus (1930) empfohlen.

Im Gegensatz zu der recht unterschiedlichen Meinung über den Einfluß des Serums auf die Wirkung des Staphylokokkenphagen geben alle Untersucher ohne Ausnahme an, daß die Anwesenheit von Eiter und eitrigen Exsudaten sich als störend für die Phagenwirkung erweist. Bruynoghe und Maisin (1922) schreiben diese Hemmungswirkung den Leukozyten zu. Bei der Verwendung von Phagen bei der Furunkelbehandlung fiel ihnen nämlich auf, daß in dem Eiter der Behandelten der eingespritzte Phage niemals wiederzufinden war. Versuche in vitro ergaben, daß der Bakteriophage in Gegenwart von Leukozyten deutlich an Wirksamkeit verliert, woraus sie eine „Phagocytose des Bakteriophagen" folgerten. Eine ähnliche Ansicht vertritt Mutsaars (1933), nach dem die Leukozyten den Phagen fixieren und zerstören. Leukozytenextrakt soll dabei dieselbe Wirkung haben. A. Evans (1933) äußert zur gleichen Zeit allerdings eine andere Ansicht; sie schreibt die hemmende Wirkung des Eiters dem flüssigen Anteil und nicht den Zellen zu. Nach Applebaum und Mac Neal (1932) wirken eitrige Exsudate auf den Staphylokokkenphagen noch in einer Verdünnung von 1 : 1000 in erkennbarem Grade hemmend. Nichtsdestoweniger geben Zaytzeff-Jern, Howes und Meleney (1934) an, daß der Phage 24—48 Stunden nach der Injektion aus dem Krankheitsherd wiedergewonnen werden kann. Die Phagen bleiben zwar in den Krankheitsherden erhalten und entfalten auch noch nach 24 Stunden eine bakterienschädigende Wirkung, doch konnte ein Anstieg in ihrer Virulenz, wie sie im Reagenzglas zu verzeichnen ist, nicht beobachtet werden.

Nach diesen Feststellungen spricht nur wenig dafür, daß die nach Phagenapplikation auftretenden Erscheinungen, wie sie vorhin gekennzeichnet wurden, auf eine Auflösung der Erreger im Eiterherd zurückzuführen sind. Die Hauptwirkung des Phagen dürfte auch hier in einer Beeinflussung der Bakterien zu suchen sein, die es dann den Abwehrkräften des Körpers ermöglicht, die Erreger schneller zu vernichten. Von anderer Seite wird darauf hingewiesen, daß die schnellen Heilungsvorgänge nach Injektion des Phagen auch ebenso gut auf die unspezifische Wirkung der Nährbodenbestandteile bezogen werden können, die zu einer Aktivierung der körperlichen Abwehrkräfte führen (Combiesco, Tzetzu und Popesco (1932) u. a. Dieser Ansicht widerspricht aber die allgemein

anerkannte Tatsache, daß sichere Behandlungserfolge nur bei Anwendung spezifischer Phagen zu erreichen sind, die in vitro eine schnelle Lösung der entsprechenden Erreger durchzuführen vermögen. Bei rein lokaler Anwendung des Phagen durch Auflegen feuchter Kompressen auf das infizierte Hautgebiet nimmt Rice (1933) eine kombinierte Phagen- und Antiviruswirkung an. Wenn man Besredkas (1932) Abhandlung über die lokale Immunität liest und die dort zusammengestellten Behandlungserfolge für einwandfrei bewiesen ansieht, dann liegt der Gedanke einer solchen Wirkung ohne Zweifel nahe. Bisher sind unsere Kenntnisse über diesen Gegenstand aber noch zu lückenhaft, um hier schon abschließend urteilen zu können.

Bei der Erzeugung einer langwährenden Immunität, wie sie sich nach Phagenimpfungen, beispielsweise bei Furunkulose, einstellt, muß an die Wirkung der im Filtrat enthaltenen Bakterienbestandteile gedacht werden. Larkum (1932) spricht daher auch bei der subkutanen Phageninjektion von einer modifizierten Vaccinetherapie; von einer veränderten Vaccinetherapie insofern, als eine gewisse Veränderung der Bakterienproteine unter der Phagenwirkung eintritt, über deren Art wir allerdings noch nichts Genaues wissen.

Die Wirkung des phagenhaltigen Filtrates bei der Herstellung einer Immunität ist danach eine ganz ähnliche, wie sie Gratia und Jaumain (1929) bei der gleichzeitigen Verwendung des Phagen und andersartiger Staphylokokkenantigene beobachteten. Jaumain benutzte bei Furunkulosen, die jeder Behandlung trotzten, mit gutem Erfolg die von Gratia und Dath vorgeschlagenen Mykolysate. Das sind durch Streptothrix-Schimmelpilze aufgelöste Emulsionen von Staphylokokken, die atoxisch sind, ihre Antigeneigenschaften aber behalten und im Anschluß an eine Bakteriophagenbehandlung in steigenden Mengen parenteral einverleibt, völlige Dauerheilungen hervorrufen sollen. Wie die Versuche Flus (1929) mit phagolysierten Pestbakterien an Ratten zeigen, haben diese Lysate eine ähnliche Wirkung wie die von Gratia und Dath, die ohne Frage durch Bakterienbestandteile bedingt ist.

Die Phagenbehandlung der Osteomyelitis erfolgt durch Einbringen des Filtrates direkt in den Knochenherd oder durch parenterale Zuführung an entfernter Körperstelle. Eine mit chirurgischer Behandlung einhergehende lokale Phagentherapie wird von Albee (1933) angegeben, dessen Behandlungstechnik eine Modifizierung des von dem Amerikaner Orr ange-

gebenen rein chirurgischen Vorgehens darstellt. Danach wird die Markhöhle des erkrankten Knochens mittels elektrischen Bohrer eröffnet, das Mark bis weit über die Erkrankungszone freigelegt und die Wundhöhle mit einer Füllmasse aus Paraffin und Vaseline gefüllt. Diese soll ihrer Konsistenz nach so beschaffen sein, daß sie einmal in alle Buchten der Wunde eindringt, auf der anderen Seite aber eine vorzeitige Schließung dieser verhindert. Chemische Desinfektionsmittel dürfen nicht gebraucht werden. Gelingt es schon vor der Operation, den spezifischen Phagen herzustellen, so wird dieser unmittelbar in die Knochenhöhle so eingebracht, daß er möglichst mit der ganzen Wundfläche in Berührung kommt. Gelingt die Bereitstellung des Phagen aber erst später, so erfolgt die Einbringung in die Wundhöhle mittels eines Gummikatheters, dessen eines Ende durch die Füllungsmasse hindurch in die Tiefe geleitet wird, während das andere mit steriler Gaze bedeckte Ende durch den Gipsverband hindurch nach außen mündet. Durch diesen Katheter werden ein- bis zweimal wöchentlich die Phagen eingespritzt, was auch dann erfolgen soll, wenn sich innerhalb der Wunde die Bakteriophagen spontan entwickeln, was A l b e e in 94 Proz. akuter und chronischer Fälle beobachten konnte. Der Verf. ist davon überzeugt, daß diese Behandlungsmethode gegenüber allen anderen überlegen ist und vor allem eine beträchtliche Abkürzung der Heilungsdauer mit sich bringt. Eine Nachprüfung von anderer Seite liegt bisher nicht vor.

Einige günstige Berichte liegen auch über die intravenöse Phageninjektion bei Blutinfektion mit Staphylokokken vor. Die experimentelle Grundlage hierfür bildet unter anderem eine Untersuchung von M a c N e a l, F r i s b e e und S l a v k i n (1932), die bei Injektion von Staphylokokken aus einer menschlichen Bakteriämie bei Kaninchen gleichzeitig mit einem Asparagin-Staphylokokkenphagen eine Beschleunigung der Phagozytose der Kokken, eine Hemmung ihrer Vermehrung in den Organen und eine schnellere und vollständigere intrazelluläre Verdauung der phagozytierten Bakterien beobachteten. Ueber gleichsinnig verlaufende Versuche in vitro ist schon im ersten Teil dieser Abhandlung berichtet worden. Die intravenöse Injektion größerer Phagenmengen ist aber oftmals mit starken Shockerscheinungen verbunden, die auf den Proteingehalt des Filtrates zu beziehen sind. In neuerer Zeit hat man versucht, proteinarme Phagen herzustellen. Das Reinigungsverfahren durch Elektrophorese wurde schon erwähnt.

Unabhängig davon, bedient sich Mac Neal schon seit einigen Jahren eines auf Asparaginnährboden gezüchteten Phagen, der allen praktischen Anforderungen hinsichtlich der Proteinfreiheit entsprechen soll, und bei dessen Verwendung der Verf. unzweifelhafte Erfolge gesehen haben will.

Der auf Asparaginnährboden gewonnene Phage soll möglichst polyvalent sein, aber in jedem Falle ist vor der Verwendung ein Lyseversuch in vitro notwendig. Nur Phagen, die hierbei eine maximale Virulenz beweisen, vermögen einen Erfolg zu versprechen. Die Herstellung eines solchen Phagen nimmt etwa 2—8 Tage in Anspruch, während welcher Zeit ein fertiger Mischphage zur Anwendung kommen soll. Hat man einen passenden Phagen zur Hand, so beginnt man nach Mac Neal und Frisbee (1936) mit geringen intravenösen Dosen von etwa 1,0 bis 5,0 ccm in zunächst zehnfacher Verdünnung. Diese Phagenmengen können dann auf unverdünnte Einzelgaben bis zu 10,0 ccm in dreiviertelstündigem Abstand erhöht werden, bis eine Gesamtmenge von etwa 100,0 ccm erreicht wird. Bei Auftreten eines Shocks, der prognostisch als günstig angesehen wird, wird die Behandlung für etwa 20 Stunden unterbrochen, um dann mit geringen Dosen wieder begonnen zu werden. Bei dieser Behandlung gelingt es, eine erhebliche Phagenkonzentration im Blute zu erreichen, die eine Voraussetzung für die Wirkungsmöglichkeit des Phagen darstellt. Die Aufstellung des Behandlungsplanes wird lediglich von dem jeweiligen klinischen Bilde bestimmt. Günstig soll sich auch die örtiche Phagenbehandlung des Krankheitsprozesses auswirken, von dem aus die Blutinfektion ihren Ausgang genommen hat. Die bei solchen örtlichen Affektionen anzuwendenden Behandlungsmethoden entsprechen dem, was in dem Abschnitt über örtliche Staphylokokkeninfektionen gesagt wurde. Bei der Behandlung lokaler Prozesse erübrigt sich natürlich die Anwendung der Asparaginphagen.

Auch bei der Staphylokokken-Meningitis wurde die Anwendung spezifischer Phagen versucht. Die wenigen bisher am Menschen gemachten Behandlungsversuche (im Schrifttum finden sich nur fünf Fälle) beschränken sich auf eine Injektion des Phagen direkt in den Lumbalkanal. Sobald es möglich sein wird, in größerem Umfang reine Phagen für den intravenösen Gebrauch herzustellen, scheint die intravenöse Injektion in größeren Mengen Aussicht auf Erfolg zu haben. In einem Tierversuch konnten Kolmer und Ruhle (1933) nämlich nachweisen, daß die intrakarotideale Phageninjektion in Ver-

bindung mit Zisternendrainage meningitische Kaninchen am Leben zu erhalten vermag, während die alleinige Drainage einen therapeutischen Effekt nicht zu erzielen vermochte; ebensowenig, wie in Verbindung mit einer intrazisternalen Phageninjektion.

Voraussetzung für eine Phagenwirkung im Liquor bei intravenöser Injektion ist natürlich die Durchlässigkeit der Blutliquorschranke für Phagen, die von einigen Untersuchern geprüft wurde. Nach Klieneberger (1931) ist eine solche nur für kleine Phagenteilchen vorhanden, auch bei einer relativ hohen Phagenkonzentration im Blute, doch konnte Winkler (1932) nachweisen, daß der Uebertritt bei vakzinierten Tieren schneller erfolgt als bei nicht infizierten. Nach Kasahara und Uyeshima (1936) geht der intravenös injizierte Phage auch bei gesunden Kaninchen stets in den Liquor über. Er läßt sich nach einer Stunde nicht immer, nach zwei Stunden jedoch stets in ihm nachweisen, um schon 20 Stunden p. i. aus ihm wieder zu verschwinden. Bei meningitischen Tieren ist der Phage schon eine Stunde nach der Injektion stets in den Liquor übergegangen, und zwar in einer größeren und länger nachweisbaren Menge als bei den gesunden Kaninchen. Dieser Befund deckt sich durchaus mit den in jüngster Zeit von Burckhardt (1939) mitgeteilten Beobachtungen. Dieser berichtet, daß ein intravenös injizierter Coliphage innerhalb einer kurzen Frist in den Liquor übertritt, um aus diesem aber wieder rasch zu verschwinden. Der Schwund der Phagen läßt sich nicht auf deren Abtötung zurückführen, vielmehr waren die geprüften Phagen in vitro im Liquor ohne jede Wirkungseinbuße haltbar. Der Mechanismus des Phagenschwundes aus dem Liquor ließ sich bisher nicht eindeutig erklären.

Beim Menschen ist bisher noch nicht der Versuch unternommen worden, durch intravenöse (intrakarotideale) Phageninjektion eine Staphylokokken-Meningitis zu beeinflussen. Nach den bisherigen Erfahrungen im Tierversuch erscheint ein solcher Versuch aber nicht aussichtslos, und da nichts gegen die Ungefährlichkeit eines solchen Verfahrens spricht, scheint eine entsprechende Behandlung eines Versuches durchaus wert zu sein.

Zusammenfassung.

Die therapeutische Wirksamkeit der phagenhaltigen Filtrate hat ihre Ursache, wie man vor wenigen Jahren noch annahm, nicht allein in der bakterienauflösenden Fähigkeit der Bakteriophagen, sondern diese ist nach Einverleibung des Filtrates in den Organismus ohne Frage auch durch verschiedene andere Wirkungsmöglichkeiten begründet. Neben der am ausgiebigsten untersuchten Wirkung der Bakteriolyse wirkt der Phage nämlich auch im Sinne einer Bakterienveränderung, die im Entstehen zahlreicher Mutanten ihren Ausdruck findet und im Sinne einer erleichterten Phagozytierbarkeit der beeinflußten Erreger durch die phagozytierenden Zellen des Körpers. Inwieweit das Entstehen von Bakterienmutanten unter Phagenwirkung auch mit einer Aenderung der krankheitserregenden Eigenschaften der Keime einhergeht, ist noch nicht ausreichend untersucht, doch wurde in einigen Fällen ein Virulenzverlust der sogenannten phagenresistenten Sekundärkulturen gegenüber den Ausgangsstämmen festgestellt, sowie eine erleichterte Angreifbarkeit ersterer durch Leukozyten.

Neben dieser reinen Phagenwirkung spielen bei der Einverleibung des Filtrates sicher auch die in ihm enthaltenen und durch den Vorgang der Bakteriolyse weitgehend aufgeschlossenen Bakterienproteine eine Rolle, und zwar wahrscheinlich im Sinnne eines vakzinotherapeutischen Effektes. Ueber die Rolle des von B e s r e d k a beschriebenen Antivirus, das nach Auffassung einiger Forscher in den meisten phagenhaltigen Filtraten enthalten ist und zur Herstellung einer sogenannten lokalen Immunität führen soll, kann im Augenblick noch nichts Abschließendes gesagt werden, da wir über diese hypothetische Substanz noch zu wenig unterrichtet sind.

Schließlich müssen bei der Frage nach der Wirkungsmöglichkeit des phagenhaltigen Filtrates auch die in der Nährbouillon enthaltenen Nährbodenbestandteile berücksichtigt werden, deren Wirkung als unspezifische aufgefaßt wird.

Die nach Phageneinverleibung bei Infektionskrankheiten beobachteten therapeutischen Effekte können demnach also durch verschiedenartige Stoffe zustandekommen und es bleibt in jedem Fall zu untersuchen, inwieweit wirklich von einer

direkten Phagenwirkung gesprochen werden darf. Die Verhältnisse des Körpers sind für diese — was besonders für den Vorgang der Bakteriolyse gilt — keineswegs als günstig anzusehen und eine Auflösung von Bakterien im Körper durch Phagenwirkung erscheint lediglich in Blase und Darm, vielleicht auch in der Spinalflüssigkeit möglich. Während der Nachweis einer Bakteriolyse im Körper sich bisher lediglich für die Blase erbringen ließ, müssen im Blutstrom, in den Geweben oder in Eiterherden andere Wirkungen des Phagen angenommen werden, wie sie vorhin geschildert wurden. Bei der Herstellung einer bleibenden Immunität, wie sie bei chronischer Furunkulose nach Phageninjektion beobachtet wurde, dürfte es sich vor allem um eine Wirkung der Bakterienproteine handeln, die im Blut ihre antigenen Eigenschaften entfalten.

Aus dem Verhalten und der Wirkung des Phagen im Organismus ergibt sich die Behandlungsmethodik, die es sich zur Aufgabe stellt, den Phagen möglichst ungeschädigt und in ausreichender Konzentration an den Ort der beabsichtigten Einwirkung heranzubringen. Ob dieses nun durch perorale oder rektable Gaben erfolgt oder durch subkutane, intramuskuläre und intravenöse Injektionen, durch lokale Spülungen oder phagengetränkte Kompressen, hängt ganz von der Art der Erkrankung und dem beabsichtigten Behandlungseffekt ab. So werden zur Bekämpfung des Staphylococcus bei eitrigen Hautinfektionen andere Maßnahmen erforderlich sein, als bei der Behandlung einer Staphylokokken-Meningitis, einer Septikämie oder einer Stapyhlokokkenpyelitis und in der gleichen Weise, wie sich die Behandlungsmethode ändert, ist auch eine unterschiedliche Wirkung des Phagen selbst oder der anderen Filtratbeimengungen zu erwarten.

Die eigentlichen Grenzen der Phagentherapie liegen einmal in der Unmöglichkeit begründet, für viele menschliche Infektionserreger wirksame Phagen herzustellen, zum anderen aber auch in den ungünstigen Verhältnissen, denen der Phage im Organismuss ausgesetzt ist. Die Möglichkeit einer „therapia magna sterilisans", wie man sie einst von der Phagenanwendung erhoffte, muß heute als erledigt angesehen werden; daß aber Erfolge mit der Phagentherapie erreicht werden können, das steht außer Zweifel. In diesem Zusammenhang sei auf eine ausführliche an anderer Stelle erschienene Arbeit von Pesch und Räntsch (1940) verwiesen, in der auf Grund von mehr als 350 Einzelveröffentlichungen ein Ueber-

blick über die bisherigen Erfolge der Phagentherapie gegeben wird. Wenn auch noch manche theoretische Frage über die Phagenwirkung bis heute ungeklärt geblieben ist, so muß doch immer wieder darauf hingewiesen werden, daß der Phage, am rechten Ort und vor allem in richtiger Weise angewendet, bei gewissen Erkrankungen doch recht Gutes zu leisten vermag.

Literatur.

Albee, F. H., J. Bone Surg. **15,** 58—66 (1933). — Albee, F. H. and Patterson, M. B., Ann. Surg. **91,** 855—874 (1930). — Appelmans, R., C. r. Soc. de Biol. Bd. **85,** Nr. 29, 722—724 (1921); Arch. int. de pharm. therap. Bd. **27,** H. 1/2, 85—116 (1922). — Applebaum, M. and Mac Neal, W. J., J. Infect. Dis. **49,** 225—243 (1931); J. Infect. Dis. **50,** 269—276 (1932). — Applebaum, M. and Patterson, M. B., J. Infect. Dis. **58,** 195—203 (1936). — Arloing, F. et Sempé, C. r. Soc. de Biol. Bd. **94,** Nr. 7, 428—429 (1926). — Asheshov, J. N., Khan, S. and Lahiri, M., Indian med. Gaz. **66,** 179 (1931). — Balozet, L. et Lepinay, E., Journ. d'urol. med. chir. Bd. **25,** Nr. 4, 357—358 (1928). — Besredka, A., Vlg. Gust. Fischer, Jena 1931, „Antivirustherapie". — Bogonovska, N., Borine, J. und Tretjak, K., Z. Mikrobiol. **4,** 101—109 und französische Zusammenfassung 110—111 (1937). — Bronfenbrenner, J. and Hetler, D. M., Proc. Soc. exper. Biol. a. chin. Med. 30, 1308—1311 (1933). — Bronfenbrenner, J. and Korb, C., Proc. Soc. exper. Biol. a. clin. Med. **23,** 3—5 (1925). — Bronfenbrenner, J., Muckenfuss, R. S. and Korb, C., J. of exper. Med. Bg. **44,** Nr. 5, 607—622 (1926). — Bruynoghe, R. et Maisin, J., C. r. Soc. de Biol. **86,** 292—293 (1922). — Burckhard, Arch. ges. Virusforsch. Bd. **1,** H. 1, 140—154 (1939). — Burkey, E. L., Proc. Soc. exper. Biol. a. clin. Med. **31,** 75—77 (1933). — Burstein, D. Z. Mikrobiol. **14,** 589—593 und deutsche Zusammenfassung 593 (1935). — Callow, B. R., J. Infect. Dis. **41,** 124—136 (1927). — Caldwell, J. A., Arch. int. Med. **41,** 189—197 (1928); J. Infect. Dis. **43,** 353—362 (1928). — Chiofalo, I. Giorn. Batter. **10,** 1160—1170 (1933). — Cipollaro, A. C. N.Y. State J. Med. **31,** 349 bis 351 (1931). — Colvin, M. G. J. Infect. Dis. **51,** 527—541 (1932). — Combiesco, Tzetzu et Popesco, Presse méd. **1932,** 1386—1389 — Compton, A. J. Infect Dis. **43,** 448—457 (1928), Lancet **1929 II, 273** bis 275; Ann. Inst. Pasteur **45,** 754—767 (1930); Lancet **1938 II,** 918. — Couvy, L., C. r. Soc. de Biol. **109,** 1344—1346 (1932); C. r. Soc. de Biol. **110,** 38—41 (1932); Medicine **13,** 909—913 (1932). — Couvy, L., Lambert, L. et Dufour, V., Ann. Inst. Pasteur **48,** 451—593 (1932). — Cowie, D. M., Amer. J. Child. **24,** 179 (1922). — Cowie, D. M. and Hicks, W. C., J. Lab. a Clin. Med. **17,** 2, 681—730 (1931/32). — Dalsace, R., Journ. d'urol. Bd. **21,** Nr. 2, 123—144 (1926). — Dammert, F., Mediz. Welt Nr. 5, 159—160 (1936). — David E., Bull. méd. **1929 II,** 855 bis 858. — Dimtza, A. Zentrbl. Bakt. I Orig. **101,** 171—177 (1927). — Doerr, R. und Grüninger, W., Schweiz. med. Wochenschr., Jg. 52, Nr. 31, 761—764 (1922). — Doorenbos, W., Nederl. Tidjdschr. Hyg. Microbiol. en Serol. **1,** Nr. 4, 276—304 (1926). — Eliava, G., C. r. Soc. de Biol. **105,** 829—831 (1930). — Eliava, G. et Pozerski, C. r. Soc. de Biol. **85,** 139 (1921). — Estrade, M. F., Bull. Soc. Path. exot. Paris **27,** 609—611 (1934). — Evans, A. C., Publ. Health Rep. **48,** 411—425 (1933). — Flu, P. C., Zentrbl. Bakter. I Orig. 113, 468—473 (1929); Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hygiene Beih. 3, **33,** 307—316 (1929). — Fredmann, S., Medic. hour. a. Record **1933,** 154. — Frisch, B., Z. f. Urol. Chir. u. Gynäk. **42,** 199—205 (1936). — Galli, R., Ann. ital. Chir. **12,** 783—810 (1933). — Gerards, J. C., Zentrbl. Bakter. I Orig. **111,** 393—495 (1929). — Gernez, C. et Breton, A., Presse méd. **22,** Nr. 41, 580—582 (1933).

— Gratia, A., C. r. Soc. de Biol. **127,** 349—350 (1938). — Gratia, A. et Jaumain, Presse méd., **1929,** 690. — Haler, D., Brit. med. J. Nr. 4056, 698—700 (1938). — Halphen et Djiropoulos, Presse méd. **1930,** 1541—1542. — Hankin, Ann. Instit. Pasteur **Bd. 10,** Nr. 3, 511 (1896). — Hauduroy, P., Presse méd. **43,** 720 (1925). — d'Herelle, F. „Der Bakteriophage und seine Bedeutung für die Immunität". Vlg. Fr. Vieweg u. Sohn, Braunschweig 1922. — d'Herelle, F., Malone, R. H. et Lahiri, M. N. „Etudes sur le cholera", Alexandria 1929. — d'Herelle, F. and Rakieten, M. L., J. of Immunol. 28, 413—423 (1935). — Hoder, F. „Bakterienveränderung durch Bakteriophagenwirkung", Verlag Gust. Fischer, Jena 1932; Z. Immunforsch. **84,** 46—51 (1934); Münch. med. Wschr. **1935,** Nr. 2, S. 77; „Bakteriophagen" im Handb. d. Viruskrankh. von Gildemeister, Haagen und Waldmann, 1939. — Jacquemaire, Bull. Soc. nat. Chir. Paris **56,** 842—844 (1930). — Kabeshima, T., C. r. Acad. de Scienc, **170,** 71—75 (1920). — Kagan, N. V. C. R. Acad. Sci. URSS, N. s. **20,** 39—42 (1938). — Kasahara, M. und Uveskima, S. I., Zentrbl. Bakter. I Orig. **136,** 143—146 (1936). — Kline, G., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24,** 735—736 (1927). — Klieneberger, E., Zentralbl. Bakter. I Orig. **122,** 168—170 (1931). — Kolmer, J. A. and Rule, A., J. Labor. a. Clin. Med. **18,** 1001—1003 (1933). — Krestownikowa, W. und Gubin, W., Z. Mikrobiol. Patol. u. Infekt. **1.** Nr. 3—4 (1925). — Krueger, A. P., Faber, H. K. and Schultz, E. W., J. of Urol. **23,** 397—426 (1930). — Larkum, N. W., J. of Bacteriol. Bd. **12.** Nr. 3, 203—223, 225—242 (1926); J. Infect. Dis. **45,** 34—41 (1929); J. Labor. a. Clin Med. **17,** 675—680 (1932). — Leitner, N., Z. Immunforsch. **58,** 360—370 (1928) — Lippelt, H., D. med. Wschr. **1938 II,** 1102—1103. — MacNeal, W. J., N. Y. State J. med **31,** 1383—1386 (1931); Amer. J. med. Sci. **187,** 623—634 (1934). — MacNeal, W. J., Frisbee, F. C., Amer. J. med Sci. **191,** 170—178 (1936) — MacNeal, W. J., Frisbee, F. C. and Applebaum, M., Arch. Surg. **29,** 741—747 (1934). — MacNeal, W. J., Frisbee, F. C. and Slavkin, A. E., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30,** 12—14 (1932). — MacNeal, W. J., MacRae, M. A. and Colmers, R. A., J. Infect. Dis. **63,** 25—33 (1938). — Marcuse, Zentrbl. Bakter. I Ref. **74,** 386—388 (1923) — Marmier, J. et Grysez, V., Ann. Instit. Pasteur **55,** 641 bis 653 (1935). — Masłakowetz, P. und Kasarnowsky, S., Z. f. Hyg. u. Infektionskr. **108,** 13—22 (1927) — Melnik, M. N., Chostowitsch, R. J. und Mitelmann, M. M., Ann. Mecnikov. Inst. **1.** 97—108 (1935). — Melnik, M. I., Nichinson, N. M., und Chostowitsch, R. I., Ann. Mecnikov. Inst. **1,** 89—86 (1935). — Morison, J. and Vardon, A. C., Ind. J. med. Res. **17,** 48—54 (1929). — Muckenfuss, R. S. and Korb, C. J. of exper. Med. **48,** 277—283 (1928). — Mutsaars, W., C. r. Soc. de Biol. **108,** 235—237 (1931); Ann. Instit. Pasteur **51,** 605 bis 625 (1923). — Naidu, B. P. B. and Avari, C. R., Ind. J. med. Res. **19, 2,** 737—748 (1932). — Nungester, W. J. and Watrous, R. M., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **31,** 901—905 (1934). — Otto, R. und Munter, H. „Bakteriophagie" im Handb. pathog. Mikroorgan. von Kolle, Kraus, Uhlenhuth, 3. Aufl. 1930. — Pelouze, P. S. and Shofield, F. S., Journ. of urol. Bd. **17.** Nr. 4, 407—438 (1927). — Peragallo, J. und Scuti, R., D. Arch. f. klin. Med. Bd. **79,** 286—191 (1936 II—1937 I). — Pesch und Räntsch Erg. d. Hyg. **Bd. 23.** 1940 J. Springer. — Pikkarainen, J., Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim A **16.** H. 1, Nr. 6, 1—131 (1933). — Pons, R., C. r. Soc. de Biol. **110,** 184—186 (1932). — Quéran-gal des Essarts, J., Bull. Soc. Pathol. Exot. Paris **26,** 979—891 (1933). — Raiga, A., Presse méd. **1929 I,** 187—191; C. r. Soc. de Biol. **104,** 745

bis 746 (1930). — Raja, K. C. K. E., Ind. J. med. Res. **22,** 397—424 (1934). — Razemon, P., C. r. Soc. de Biol. **102,** 797—799 (1929). — Rice, T. B., Amer. J. Med. Sci. **179,** 345—360 (1930); J. Labor a. Clin. Med. **18,** 381—386 (1933). — Riding, D., J. of Hyg. **30,** 387—401 (1930). — Rosenthal, P., C. r. Soc. de Biol. **99,** 1211—1213 (1928); Presse méd. **1930 I,** 705—707. — Ruckovsky, S., Gig. i. Epidem. **10,** Nr. 6/7, 68—71 (1931). — Rutschko, I. E. und Melnik, M. I., Münch. med. Wschr. **1932 II,** 1355—1356. — Rutschko, I. E. und Woronetzky, J. Z. Mikrobiol. Nr. **1,** 1934. — Sangiorgi, G. e Vercellana, G., Ann. d'ig. Jg. **36,** Nr. 6, 425—428 (1926). — Sauvé et Jaquemaire, Presse méd. **1929,** 1548. — Scheidegger, E., Z. f. Hyg. u. Infektionskr. **99,** 403—416 (1923). — Schmidt-Labaume und Fonrobert, H., Zentrbl. Bakter. I Orig. **112,** 379—381 (1929). — Seidlmayer, H., Z. f. Kinderheilk. **60,** 579—589 (1939). — Shitate, J., Orient, J. Dis. Infants **9,** 37—56 (1931). — Smirnow, P. und Goldin, M. Zentrbl. Bakter. I Ref. **122,** 512—515 (1931). — Smith, G. H., J. Immunol. **15,** 125—140 (1928). — Sonnenschein, C., Verhdl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. **1926,** 419—423; Klin. Wschr. **1933 I,** 685—686; Ztrbl. Bakter. I Orig. 135, Beih. 171—177 (1935); Ztrbl. inn. Med. **59,** 537—538 (1938). — Sonnenschein, C. und Koch, F. E., Arch. Klin. Med. **167,** 294—301 (1930). — Sumiyoshi, J., Z. f. Immunforsch. **39,** 377—382 (1924). — Taddei, A., Boll. Ist. sieroter milan. **11,** 661—676 (1932). — Vaill, S. and Morton, G. L., L. Labor. a. Clin. Med. **22,** 594—600 (1937). — Villazon, N. M., C. r. Soc. de Biol. Bd. **89,** Nr. 27, 754—756 (1923). — Voss, J. A., Norsk. Mag. Laegevidensk **90,** 853—877 und französische Zusammenfassung 874—875 (1929). — Walker, J. E., J. Infect. Dis. **45,** 73—78 (1929). — Wehrbein, H. L. and Nerb, L., Amer. J. Surg. **29,** 48—53 (1935). — Weichardt, W., Klin. Wschr. **1939,** Nr. 27, 920—923. — Werthemann, A., Arch. f. Hyg. **91,** 255—266 (1922). — Winkler, W. F., Z. f. Immunforsch. **73,** 185—189 (1931/32). — Wolff, L. H., Z. f. Immunforsch. 45, 511—514 (1926). — Zaytzeff-Jern, H. Harvey, H. D. and Meleney, F. L., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29,** 741—743 (1932). — Zaytzeff-Jern, H., Howes, E. L. and Meleney, F. L., J. Labor. a. Clin. Med. **19** 1257—1271 (1934). — Zaytzeff-Jern, H. and Meleny, F. L., J. Labor. a. Clin. Med. **22,** 284—290 (1936). — Zdansky, E., Z. f. Hyg. u. Infektionskr. **103,** 164 bis 176 (1924)); Wien, Arch. f. inn. Med. **11,** 533—548 (1925). — Zoeller, C. et Manoussakis, C. r. Soc. de Biol. Bd. **93,** Nr. 31, 1091—1093 (1925).

Lebenslauf.

Am 4. März 1914 wurde ich als Sohn des Rittergutsbesitzers Rittmeisters d. R. Fritz Räntsch in Berlin geboren. Die erste Schulausbildung erhielt ich durch Hauslehrer auf dem Gute meines Vaters in Ostpreußen und besuchte später die Gymnasien in Wandsbek, Hamburg, Altona und Berlin. Auf dem Bismarck-Gymnasium zu Berlin-Wilmersdorf, dem ich von Obertertia ab als Schüler angehörte, erhielt ich Ostern 1933 das Zeugnis der Reife, nahm im Anschluß an das Abitur am freiwilligen Arbeitsdienst teil und begann im Herbst 1933 an der Berliner Universität das Studium der Medizin. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung wurde ich im Herbst 1936 zum Heeresdienst eingezogen und diente im ersten Jahr beim Schützen-Regiment 3, ein weiteres halbes Jahr bei der San.-Abt. 3 in Frankfurt a. O. Im Sommer-Semester 1938 nahm ich meine Studien wieder in Berlin auf, studierte im Sommer darauf an der Deutschen Universität in Prag und unterbrach dann für ein Semester das Studium, um am Hygienischen Institut der Universität Berlin meine Doktorarbeit anzufertigen. Nach Abschluß des 10. Semesters beendigte ich meine Universitätsstudien und legte im Sommer 1940 das Medizinische Staatsexamen ab.

Unter meinen akademischen Lehrern, die meine ärztliche Ausbildung leiteten und denen ich allen aufrichtigen Dank sage, gedenke ich vor allem des Herrn Prof. Dr. P e s c h von der Deutschen Karls-Universität in Prag, dem ich nicht nur für die Anregung zu dieser Arbeit zu danken habe, sondern auch für seine sonstige über das rein Wissenschaftliche weit hinausreichende Förderung. Weiterhin spreche ich im Hinblick auf vorliegende Arbeit meinen Dank aus der Bibliothekarin am Hygienischen Institut der Universität Berlin, Fräulein T i s c h e r, die mich bei der Beschaffung eines Teiles der angeführten Literatur hilfreich unterstützte.

F. E. R ä n t s c h.